Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Circadiane und ultradiane Rhythmik des Plasmanoradrenalin in Beziehung zu Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität und polygraphischer EEG-Ableitung beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernd Hirschfeld
aus
München

1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Circadiane und ultradiane Rhythmik des Plasmanoradrenalin in Beziehung zu Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität und polygraphischer EEG-Ableitung beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernd Hirschfeld
aus
München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Norbert Matussek
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Hanns Hippius
Dekan:	Prof. Dr. med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	16. Juli 1981.

UNIV. LEIDEN BIBL.

I n h a l t

A Einführung

B Fragestellung und Ziel der Arbeit

C Probandengut und Methoden

I. Probanden

II. Blutentnahme

III. Polygraphische EEG-Ableitung

IV. Aktivitätsmessung

V. Messung der Körperkerntemperatur

VI. Biochemische Analysen

VII. Rechenprogramm zur Analyse der Noradrenalindaten auf Rhythmen

VIII. Statistik

D Ergebnisse

I. Noradrenalin-Rohdaten

II. Statistische Berechnung der ultradianen Rhythmik im Plasmanoradrenalin

III. Berechnung der Korrelation zischen den einzelnen Parametern

1. Noradrenalin und Aktivität

2. Noradrenalin und Körperkerntemperatur

3. Körperkerntemperatur und Aktivität

4. Vergleich der Aktivitätsmessung mittels Aktograph und polygraphischer EEG-Ableitung

E Diskussion

F Zusammenfassung

G Literatur

A b k ü r z u n g e n

BRAC	Basic-Rest-Activity-Cycle
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol
PNA	Plasmanoradrenalin
REM	Rapid Eye Movement

A EINFÜHRUNG

Soweit die Erkenntnis des Menschen auch zurückliegt, daß er im Kosmos bestimmten periodischen Schwankungen physisch und psychisch unentrinnbar ausgeliefert ist, so jung ist die Wissenschaft der Chronobiologie, die die Eigengesetzlichkeiten der menschlichen "Zeitrechnung" ergründet und in Beziehung setzt zu den "Zeitgebern" (5) der Umwelt. Die moderne Forschung, die Rhythmik der Lebensfunktionen betreffend, - wir vermeiden bewußt das Wort "Biorhythmik" da es in letzter Zeit zu sehr mißbraucht wurde - förderte eine große Anzahl von Einzelerkenntnissen und Hypothesen zutage.

Der Organismus kann als hierarchisches System oszillatorischer Prozesse betrachtet werden (6), wenngleich das Mosaik im Ganzen noch nicht überschaubar ist. Die Vorstellung, daß Licht und Temperatur alleine (84) die einzigen Umweltgrößen mit Zeitgebereigenschaften sind, gilt als widerlegt. Die eigentliche Ursache der biologischen 24-Stunden-Periodik ist in endogenen Prozessen zu suchen, die auch ohne Anstoß von außen periodisch ablaufen (9, 7). Grundsteine in der Erforschung der "Spontanfrequenz" lebender Systeme legten zum Beispiel Aschoff und Wever (7, 1o), vor allem jedoch Halberg (5o, 51, 52, 53) und Bünning (24, 25). Dennoch wirft jede neue Erkenntnis auch heute mehr Fragen auf, als sie zu beantworten vermag.

Bei wirbellosen Tieren wurden so bereits Neurone mit eigener endogener Rhythmik nachgewiesen (63, 96). Doch wie wird dieser Rhythmus getriggert, gespeichert, moduliert? Stand bisher der circadiane Rhythmus mehr im Mittelpunkt des Interesses, so gewinnt der ultradiane Aspekt in neuester Zeit immer mehr an Bedeutung. Bowden und Kripke fanden in fünf verschiedenen Verhaltensmustern von Rhesus-Affen eindeutig ultradiane Rhythmen (2o). Bei der Suche nach dem Auslöser dieser ultradianen Rhythmik zeigte sich bald, daß der sympathische Überträgerstoff Noradrenalin, dessen zeitliche Strukturen im Vergleich zu bisher besser erforschten chronobiologischen Basisparametern wie Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität und polygraphischer EEG-Ableitung Gegenstand dieser Untersuchung sein sollen, eine wichtige, wenn nicht sogar zentrale Stellung einnimmt (11,21, 73, 74).

Noradrenalin wird beim Menschen im Nebennierenmark und in den synaptischen Endköpfen der adrenergen Neurone gebildet. Die Biosynthese der Katecholamine geht vom Tyrosin aus, wobei der Syntheseweg für Noradrenalin in Nebennierenmark und postganglionärer Nervenzelle gleich ist. Durch verschiedene Enzyme (Tyrosinhydroxylase, Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase) und via feed-back wird die Katecholaminbiosynthese reguliert. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Biosynthese und den Abbau des Noradrenalin. An den vielfältigen Wirkungsorten des Noradrenalin stehen

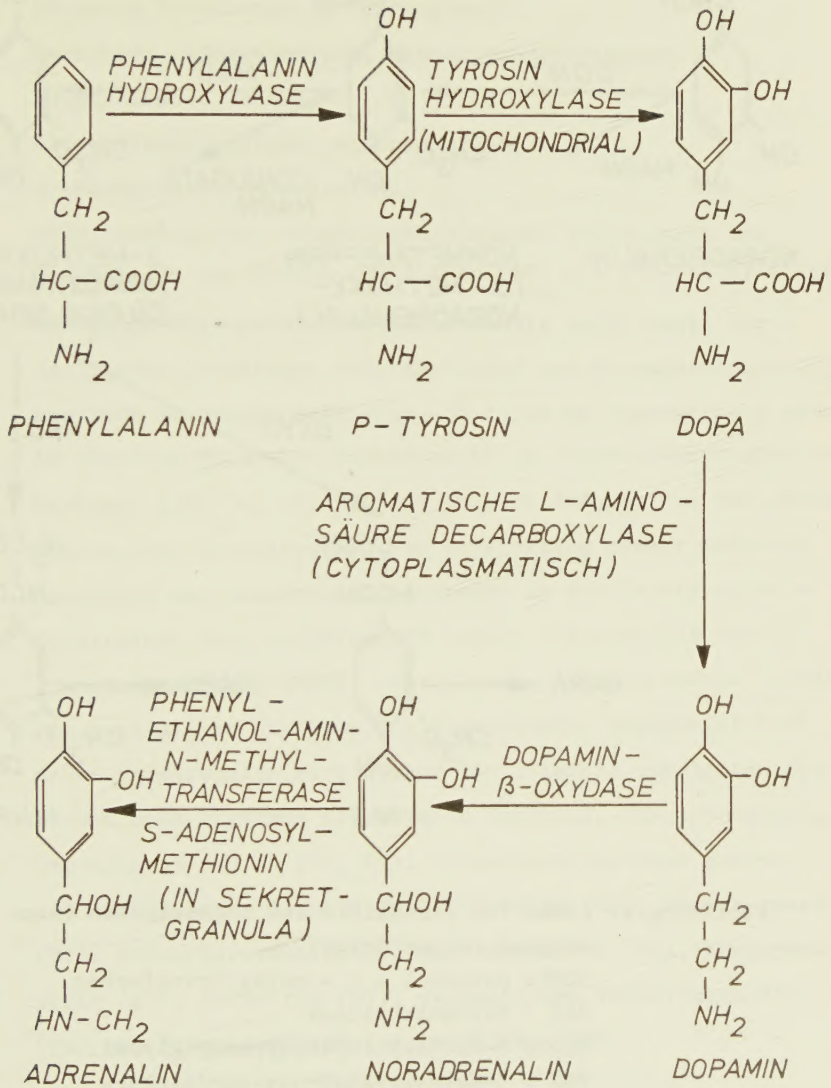

Abbildung 1: Biosynthese der Katecholamine

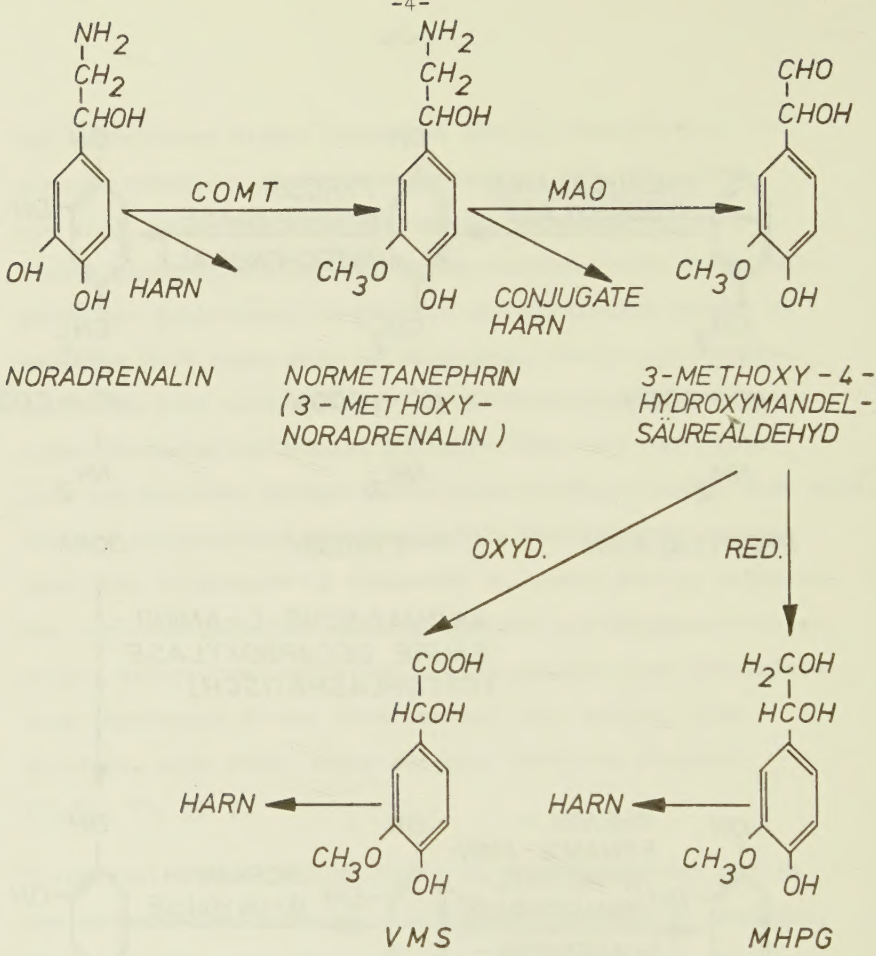

Abbildung 2: Abbau von circulierendem Noradrenalin (vorwiegend in der Leber)
COMT: Catechol - o - methyltransferase
MAO : Monoaminoxidase
MHPG: 3-Methoxy-4hydroxyphenylglycol.
VMS : 3-Methoxy-4hydroxy-mandelsäure

folgende Funktionen im Vordergrund:

Peripher: gefäßverengend, wiederstandssteigernd

Pulsfrequenz: senkend

Glomerulusfiltration: einschränkend

α-Rezeptoren: stimulierend.

Eine zusätzliche, wesentliche Funktion könnte nach den Ergebnissen der Arbeit von Kinner (65) die REM-Schlaf unterdrückende Eigenschaft des Noradrenalin sein, wobei die zeitlichen Strukturen von REM-Schlaf und Plasmanoradrenalin, wie noch zu zeigen sein wird, in direktem Zusammenhang stehen.

In jüngster Zeit wird Noradrenalin im Plasma radioenzymatisch bestimmt (16, 34, 56, 94) und erlaubt dadurch die Bestimmung zahlreicher Einzelproben. Vor Entwicklung dieser Methoden bestimmte man Noradrenalin entweder in der Cerebrospinal-Flüssigkeit oder im Urin, und hierin entweder als Ausscheidungsprodukt (MHPG) oder direkt. Bereits damals wurde ein circadianer Rhythmus für Noradrenalin angedeutet (7o).

Neben Noradrenalin wird bisher für folgende Substanzen ein circadianer Rhythmus diskutiert: Cortisol, STH, Prolactin, Testosteron und LH (12, 89). Ultradiane Rhythmen gelten als nachgewiesen für REM-Schlaf-Stadien (93), Herzfrequenz (81), Körperkerntemperatur, Hauttemperatur (76), Körpermotorik (47), Aktivität (57), verschiedene Verhaltensmuster (2o) und Plasmanoradrenalin bei Affen (73).

Mit der Einsicht in die zeitliche Dynamik der Lebensfunktionen erscheinen viele frühere Untersuchungen in einem

anderen Licht. Denn ein Ergebnis, das um 8.oo Uhr Morgens gewonnen wurde, muß um 12.oo Uhr Mittag nicht mehr richtig sein. Die Auswertung von experimentell gewonnenen Daten wird dadurch erheblich komplizierter. Nicht zuletzt die moderne Computertechnik hat hier - besonders durch die Möglichkeiten der Simulation (34) - die Forschung einen großen Schritt weitergebracht.
Zahlreiche Methoden wurden vorgestellt, die in einer Zeitreihe gewonnenen Daten zu analysieren (17, 27, 34, 43). Eines der bekanntesten mathematischen Modelle ist die Aktivitäts-Rhythmusgleichung von Wever (17): $\ddot{y} + o.5 (y^2 + y^{-2} - 3) \dot{y} + y (1 + o.6y) = \ddot{x} + \dot{x} + x$. Das wohl aufwendigste Rechenprogramm in Deutschland stellt das "Times-Dia"-Programm von Woflgang Martin dar. Jedoch auch dieses leistungsfähige Programm benötigt äquidistante Werte zur Berechnung. Zudem sind die Schwierigkeiten, ein so differenziertes Programm in einen typenfremden Großrechner zu implementieren, nahezu unüberwindlich, wie wir feststellen konnten.

So stellen sich für jeden Untersucher, der sich mit Chronobiologie beschäftigt zwei zentrale Probleme heraus. Zum einen darf der "natürliche" Rhythmus der Versuchsperson, der Ziel der Untersuchung ist, nicht durch die Untersuchung selbst verändert werden, zum anderen muß eine Methode der statistischen Auswertung der Ergebnisse gefunden werden, die den gewonnenen Daten gerecht wird.

In der vorliegenden Arbeit können wir nun zum ersten Mal die Plasmanoradrenalin-Werte von sechs Probanden über jeweils 24-Stunden vorstellen. Das Novum ist hierbei, daß wir von jedem Probanden ein 24-Stunden-Profil mit 3o-minütigen Meßpunkt-Abständen zeigen. Zm zweiten werden wir demonstrieren, daß eine Analyse der "Rhythmik" sowie eine statistische Auswertung der Daten auch mit einem Ti 59 (programmierbarer Taschenrechner der Firma Texas Instruments) und nicht nur mit einem Großrechner durchgeführt werden können.

B FRAGESTELLUNG und ZIEL DER ARBEIT

I. Blutentnahme

Die Frage, ob es uns möglich ist, für Plasmanoradrenalin ein 24-Stunden-Tagesprofil einer Person zu erstellen, wie dies für andere Hormone, zum Beispiel Cortisol, schon häufig erstellt wurde, stand am Beginn unserer Untersuchungen (12, 54, 89, 98, 99). Die uns bisher bekannten Forschungsarbeiten, das Plasmanoradrenalin - beim Menschen betreffend, bezogen sich nämlich in der Darstellung des Tagesganges auf jeweils wenige Proben an mehreren Versuchspersonen (68, 74, 85, 102).

II. Statistische Auswertung

Im Weiteren beschäftigte uns die Frage, ob es möglich ist, die statistische Auswertung der Daten auch ohne große Rechenanlagen mit einem programmierbaren Rechner (Ti 59) vorzunehmen. Gerade dieser Typ von Rechnern ist einem normalen Mikrocomputer, was die mathematische Genauigkeit betrifft, weit überlegen. Mit einem einfachen, die Datenkurven empirisch abtastenden Rechenprogramm soll geprüft werden, ob dem Plasmanoradrenalin-Verlauf eine ultradiane Rhythmik immanent ist. Die Erstellung dieses Programms war bereits deshalb notwendig, weil wir - durch unseren Versuchsaufbau bedingt - in der Nacht keine äquidistanten Meßpunkte erhielten.

III. Korrelation mit anderen Parametern

Auch soll der Verlauf der Plasmanoradrenalin-Schwankungen mit anderen Parametern, die bisher als Basisparameter für die Erforschung von circadianen und ultradianen Rhythmen gelten, verglichen werden. Diese Baisisparameter sind: motorische Aktivität, telemetrisch abgeleitete EEG-Stadien, Körperkerntemperatur. Auch diese Korrelationen wurden mit dem Ti 59 berechnet. Obwohl es vom Versuchsaufbau ausgeschlossen scheint, daß sich eine Korrelation zwischen Aktivität und Plasmanoradrenalin-Spiegel ergibt, sollte doch untersucht werden, ob hier ein Zusammenhang besteht. Dies dürfte für die Methodenkritik von Wichtigkeit sein.

Folgende Fragen standen also kurz zusammengefaßt im Vordergrund:

1. Auf welche Weise kann man über 24-Stunden in 3o-Minutenabständen am Probanden Blutentnahmen zur Plasmanoradrenalinbestimmung vornehmen, ohne den Probanden wesentlich zu beeinträchtigen, so daß der ultradiane Rhythmus des Plasmanoradrenalin, der als Hypothese angenommen wurde, während der Versuchszeit bestehen bleibt (65).

2. Besteht eine Korrelation zwischen Körperkerntemperatur und Plasmanoradrenalin?

3. Läßt sich eine Aussage machen über die mit telemetrischer EEG-Ableitung ermittelten Aktivitätsstadien in Korrelation zu Plasmanoradrenalin?

4. Korreliert die mit einem neuentwickelten Aktographen ermittelte Aktivität des Probanden mit dessen Plasmanoradrenalinausschüttung?

5. Welches Verfahren der Aktivitätsmessung bringt bessere Ergebnisse? Hier soll die polygraphische EEG-Ableitung nach Rechtschaffen und Kales der Aktivitätsbestimmung mit dem Aktographen DE 1o1 der Firma Klemke gegenübergestellt werden.

6. Bestehen Korrelationen zwischen den anderen gemessenen Parametern?
   a) Besteht ein Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und EEG - gemessener Aktivität?
   b) Läßt sich ein Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und mit dem Aktographen gemessener Aktivität nachweisen?

Die Zielsetzung der Arbeit geht dahin, zu zeigen, ob die von Levin (73, 74) beschriebene Rhythmik im Plasmanoradrenalin-Tagesprofil von uns bestätigt und im Zusammenhang mit den anderen chronobiologischen Basisparametern Körperkerntemperatur, motorische Aktivität und polygraphische EEG-Ableitung nach Rechtschaffen und Kales (88) erhärtet werden kann (75, 85, 98, 99, 1o3).

C PROBANDENGUT und METHODEN

Die praktischen Versuche erfolgten in Zusammenarbeit mit Kinner (65), da eine dauernde 24-stündige Überwachung des Probanden gewährleistet sein mußte. Der Schwerpunkt bei Kinner lag in der rechnerischen Aufbereitung der Daten und der Einbeziehung des Schlaf-EEGs in den Versuchsaufbau, der Schwerpunkt bei Hirschfeld in dem experimentellen Aufbau und den zusätzlichen Parametern: motorische Aktivität, Körperkerntemperatur.

I. Probanden

In das Versuchprogramm wurden sechs männliche Probanden aufgenommen. Da der Plasmanoradrenalin-Spiegel altersabhängig ist (29, 32, 71, 82, 102), sollten alle Probanden einer Altergruppe (20-30 Jahre $\bar{x}$ = 25.3; $\bar{x} \pm$ SD = 3.2) angehören. Alkohol, Coffein und alle Drogen waren während des Versuchsablaufes verboten, um die Werte nicht zu beeinflußen (15, 19, 68, 91). Alle Probanden waren zum Versuchszeitpunkt gesund. Um eventuelle Erkrankungen auszuschließen wurden nach einer allgemeinen ärztlichen Untersuchung folgende Laboruntersuchungen routinemäßig durchgeführt: BKS, GOT, GPT, Blutzucker, Diff.-Blutbild, Hb, Ery., Leuko., Urinstatus, Bilirubin, Na, K, Kreatinin i. Serum, Serum-Elektrophorese. Die Eignung jedes Probanden wurde außerdem durch ein Gespräch mit einem Psychiater geprüft.

II. Blutentnahme

Besondere Bedeutung kam extremer zeitlicher Genauigkeit bei den Blutentnahmen zu. Folgende Forderungen sollten dazu erfüllt werden:

1. Der Proband sollte durch die Blutentnahme möglichst wenig in seinem physiologischen und psychologischen Gleichgewicht gestört werden (31, 68).
2. Zum Entnahmezeitpunkt durfte der Plasmanoradrenalin-Spiegel nicht artifiziell- zum Beispiel durch Streß oder körperliche Anstrengung - verfälscht sein.
3. Die Dokumentation der Blutentnahme und ihre zeitliche Korrelation zu den anderen Parametern mußte exakt sein.
4. Der Schlaf des Probanden durfte durch die Blutentnahme nicht gestört werden.

Um diese Forderungen weitestgehend zu erfüllen wurde folgendermaßen vorgegangen:
Zehn Minuten vor jeder Blutentnahme wurde der Proband aufgefordert, sich ruhig ins Bett zu legen, da wir von der Überlegung ausgingen, daß die Halbwertszeit für Plasmanoradrenalin im Minutenbereich liegt (48). Die Blutentnahme erfolgte dann über einen Abbocath-T mit 1,12 mm ø aus der Vena cubitalis des linken Armes der Probanden, über einen 2oo cm Verlängerungsschlauch (Lectocath tube pour connection and transmission Luer Lock) der durch eine Öffnung in der Wand führte. Zwischen den Blutentnahmen konnte der Abbocath hermetisch verschlossen werden.

Proband und Lage der Sonde konnten über zwei Fernsehkameras genau beobachtet werden. Zum Modus der Blutentnahme am Tage und den entsprechenden Blutmengen siehe Tabelle 1.

Nachts blieb der Proband dauernd an den 2oo cm Schlauch angeschlossen. Die Bewegungsfreiheit des Armes, aus dem Blut entnommen wurde, wurde durch lockere Fixation am Bettgestell eingeschränkt.

Durch Infrarotlicht konnten sowohl ungestörter Schlaf des Probanden als auch gute Beobachtungsmöglichkeiten über die zwei Fernsehkameras gewährleistet werden. Die Türe zum Schlafraum des Probanden war gegen Schall besonders isoliert.

Um einem Verlegen des Abbocath-T vorzubeugen war nachts ständig ein Perfusor angeschlossen. Tabelle 2 zeigt den genauen Entnahmemodus. Nachts erfolgte die Blutentnahme sowohl in dem üblichen 1/2-Stundenrhythmus, als auch unmittelbar mit Auftreten von REM-Schlaf, fünf Minuten später und dann alle folgenden zehn Minuten bis zum Ende des REM-Schlafes.

Da den Probanden pro Entnahme etwa 5 ml Venenblut und etwa (je nach REM-Schlaf-Häufigkeit) 5o Proben über 24 Stunden abgezogen wurden, hätte sich ein Volumensverlust von zirka 25o ml ergeben. Wir infundierten daher dem Probanden etwa dieses Volumen als NaCl-lösung portionsweise nach jeder Blutentnahme (Tabelle 1 und 2)

Die einzelnen Blutproben wurden nummeriert und durch einen Eintrag in Protokoll und EEG-Buch mit Nummer und Uhrzeit minutengenau festgehalten. Die Gewinnung des Blutserums und das Konservieren der Proben erfolgte nach dem Schema in Tabelle 3.

Tabelle 1: Blutentnahme tagsüber

1. 4 ml Venenblut/Kochsalz, das mit Heparinlösung vermischt ist, um Koagelbildung auszuschließen, aus Verlängerungsschlauch abziehen und aufbewahren.
2. 2 x 2.5 ml Venenblut entnehmen und sofort kühlen.
3. Die zuvor entnommenen 4 ml Blut wieder injizieren.
4. Ca. 2 ml Kochsalzlösung (heparinisiert) injizieren bis der Schlauch gut durchgespült ist

Tabelle 2: Blutentnahme nachts

1. siehe Blutentnahme tagsüber
2. " " "
3. " " "
4. Ca. 2 ml Kochsalzlösung (nicht heparinisiert) injizieren bis Schlauch gut durchgespült.
5. Auf Perfusor umstellen, der mit heparinisierter Kochsalzlösung gefüllt ist. Zuerst 2 ml mit höchster Perfusorleistung injizieren, dann mit Perfusor auf Stufe 2 (etwa 1o ml pro Stunde) weiterinfundieren.

Tabelle 3: Gewinnen des Serums

1. 5o µl GSH (1,25 g Glutathion (reduziert) pro 1o ml Wasser) in Abnahmeröhrchen pipettieren.
2. Blut entnehmen und Röhrchen ca. 15 Min. in Eis kühlen.
3. 2o Minuten bei Raumtemperatur in Laborzentrifuge (Firma Hettich) mit 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugieren.
4. Zweimal 1ooo µl Serum mit Eppendorffpipette pipettieren.
5. Beschriften und einfrieren bei -6o Grad

II. Biochemische Analysen

Die sonst üblichen fluorometrischen Techniken zur Bestimmung der Katecholamine im Gewebe sind ungeeignet um diese Substanzen im Plasma quantitativ darzustellen. Es wurden mehrere Methoden entwickelt um Adrenalin und Noradrenalin auch im Plasma vor allem in geringen Mengen nachweisen zu können (94, 34, 16, 56). Bei unseren Probanden wurde der Plasmanoradrenalingehalt nach der Methode von P. P. Henry et al. (56) bestimmt. Diese radioenzymatische Methode besitzt eine Empfindlichkeit, von 25 pg/ml.

Das Prinzip der Methode beruht auf der Methylierung von Noradrenalin zu markiertem Adrenalin. Die Markierung erfolgt hierbei mit Tritium. Das Enzym Phenylaethanolamin-N-methyltransferase und das Coenzym S-adenosyl-methionin katalysieren die Reaktion vom Noradrenalin zum Adrenalin.

III. Polygraphische Ableitungen

Die Ableitungen erfolgten mit einem Polygraphen der Firma Schwarzer, Typ "Schwarzer 16 R". Am Kopf des Probanden wurden acht Mayo-Elektroden mit Kollodium bzw. Kleberingen angebracht. Die Elektroden wurden mit einem Sender verbunden, den der Proband leicht mit sich führen konnte. Vor den Polygraphen war ein Empfänger geschaltet. Die Elektroden waren an folgenden Stellen des Kopfes angebracht:
Erste EEG-Elektrode occipital links, zweite EEG-Elektrode (Reserve) occipital rechts, EOG: zwei Elektroden an den lateralen Augenwinkeln, einmal cranial und einmal caudal der Bipupillarlinie. Eine Referenzelektrode hinter dem rechten Ohr am Prozessus mastoideus für EEG und EOG. Zwei EMG-Elektroden jeweils am Musculus mylohyoideus. Zwei Erdelektroden jeweils auf der Stirn (Abbildung 3).

Vier Kanäle konnten so abgeleitet und aufgezeichnet werden:
Kanal 1: EEG - occipitale Elktrode links gegen indifferente Elektrode rechts
Kanal 2: EOG - Elektrode am rechten Auge gegen indifferente Elektrode rechts
Kanal 3: EOG - Elektrode linkes Auge gegen indifferente Elektrode rechts
Kanal 4: EMG - Elektrode am rechten Musculus mylohyoideus gegen Elektrode am linken Musculus mylohyoideus
Ableitung und Auswertung wurden streng nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (88) vorgenommen.

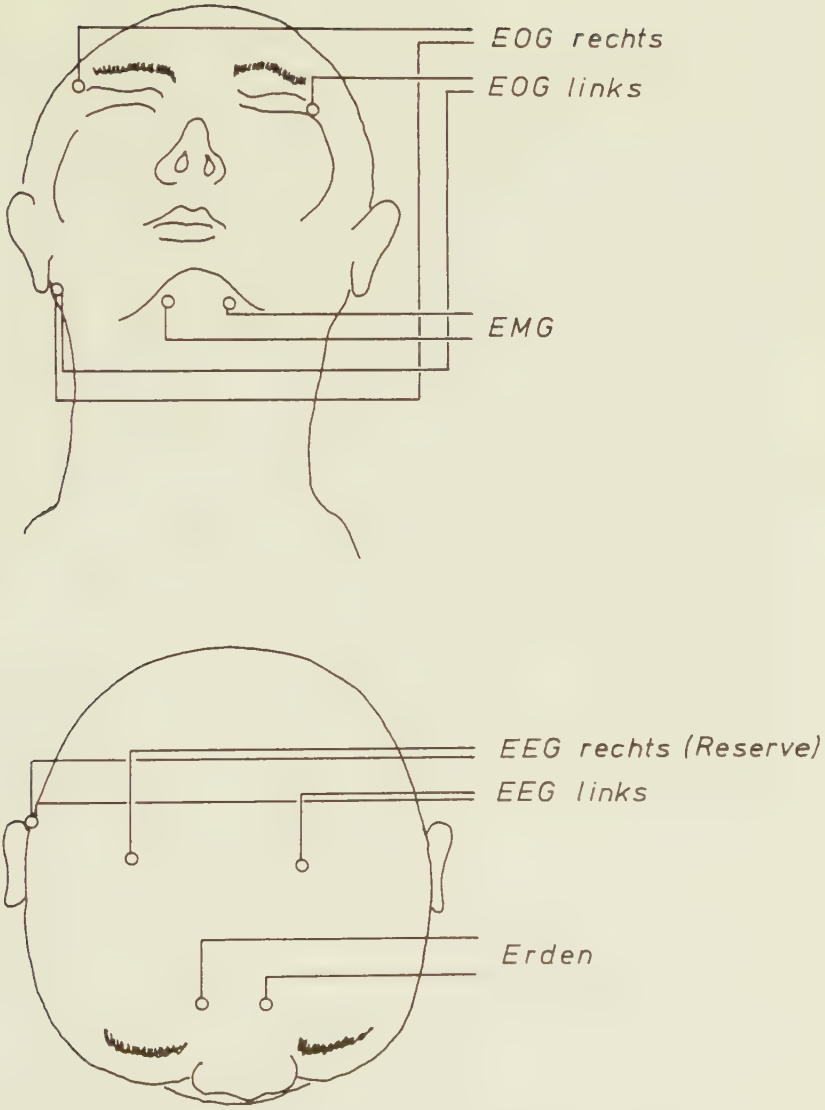

Abbildung 3: Ableitung nach Rechtschaffen und Kales

IV. Aktivitätsmessung

Wir bewerteten den Wach-Schlafzustand der Probanden in der telemetrisch abgeleiteten 24-Stunden-Polygraphie nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (88). Zusätzlich erhielt der Proband das neuentwickelte Gerät zur Aktivitätsmessung, ähnlich einer Armbanduhr, um das rechte Armgelenk. In dieser "Armbanduhr" befand sich ein Quecksilberelement, das jede Armbewegung registrierte. Die "Armbanduhr" war mit dem vom Probanden am Körper getragenen Temperaturmeßgerät DE 1o1 verbunden. Die Anzahl aller Armbewegungen über 512 Sekunden wurde als Zahl von o bis 14 (Maßzahl für Impulse pro Zeiteinheit) vom Aktographen ausgedruckt, zusammen mit der rektalen Körpertemperatur. Im Inneren des im übrigen sehr reparaturanfälligen Gerätes befinden sich zusätzlich mehrere Kontakte, an denen durch jeweils unterschiedliches Anlöten einer Litze die Empfindlichkeit - die Aktivität betreffend - modifiziert werden kann. Wir haben hier keine Veränderung vorgenommen um bei allen Probanden die gleichen Versuchsbedingungen zu schaffen.

Als wir einmal einem Probanden die Aktograph-Uhr nicht am rechten sondern am linken Handgelenk befestigten, konnten wir eine wesentlich erniedrigte Aktivität feststellen. In dem betreffenden Zeitabschnitt haben wir die Aktivität später nicht zur Auswertung herangezogen (Abbildung 11).

V. Messung der Körperkerntemperatur

Die genaue Bestimmung der aktuellen Körperkerntemperatur des Menschen stellt ein nicht unerhebliches technisches Problem dar. Die Schwierigkeiten lassen sich allein aus der Vielzahl der angebotenen Methoden und Techniken ableiten. So wurden zum Beispiel von Giedke et al. (46) die Temperaturmessung im Gehörgang und Rektum untersucht. Andere Autoren lassen die Körperkerntemperatur mittels Fieberthermometer oral messen (1, 33, 59, 69, 72). Aschoff und Wever (8) bestimmen die Rektaltemperatur wie Beck et al. (13) mit einem Widerstandsthermometer. Auch wurde 1973 in einer Arbeit über die circadiane Rhythmik des Menschen die Körperkerntemperatur dadurch bestimmt, daß den sechs Patienten viermal täglich über drei Minuten axillär die Temperatur mit einem Fieberthermometer gemessen wurde (69). Die Art der Temperaturmessung unterscheidet sich bei fast allen Autoren (26, 55, 72, 76, 78). Zur Erzielung höchstmöglicher Genauigkeit bei der Temperaturmessung, um so auch geringfügige Temperaturschwankungen erkennen zu können, bedienten wir uns eines neu entwickelten Temperaturmessgerätes der Firma W. Klemke, Tübingen, mit der Typenbezeichnung DE 1o1. An das tragbare Kästchen ist eine Rektalsonde angeschlossen. Diese Temperatursonde besteht aus einem vollisolierten Kunststoffgehäuse der Größe 25 mm mal 7 mm, welches den elektronischen Temperaturaufnehmer enthält. Die Sonde war vom Hersteller in Verbindung mit der elektro-mechanischen

Registriereinheit geeicht. In dieser Registriereinheit befindet sich ein Thermodrucker, der alle 512 Sekunden den aktuellen Wert der Körperkerntemperatur in einem Zahlencode auf einen Papierstreifen druckt. Das Gerät besitzt eine Empfindlichkeit von o.oo5 Grad Celsius. Die Umrechnung in Grad-Celsius erfolgt folgendermaßen:
Ausgedruckter Wert mal o.o5 puls 35 = Grad-Celsius

Unsere Probanden führten die Meßsonde mindestens 15 cm ins Rektum ein, da wir in Vorversuchen feststellten, daß die Lage der Sonde von entscheidender Bedeutung ist.

VI. Statistik

a) Die statistischen Untersuchungen erfolgten mit dem Student-T-Test (Tab. 5) für abhängige Variable (87). Es wurde getestet, ob die angenommene Maxima ($X_1 \rightarrow X_n$) sich tatsächlich von den errechneten Minima ($Z_1 \rightarrow Z_n$) unterscheiden. Folgende Formel zur Berechnung von T wurde in unserem Programm Nr. II verwandt:

$$t = \frac{\sqrt{N-1} \cdot \sum_{i=1}^{N} X_{di}}{\sqrt{N \sum_{i=1}^{N} X_{di}^2 - \left(\sum_{i=1}^{N} X_{di}\right)^2}}$$

Bei einem P (Probability) kleiner o.o5 ist der Test signifikant.

b) Daß die jeweils größte Differenz von $\bar{X}$-$\bar{Z}$ mit längerer Wellenlänge (λ) größer wird, ergibt sich aus folgender Überlegung: Bei kleinerem λ (5o Minuten) ist die Anzahl der Interpolationspunkte fast dreimal so groß wie bei großem λ (145 Minuten). Mit wachsendem N erhöht sich auch die statistische Sicherheit. Daher sind geringe Differenzen von $\bar{X}$-$\bar{Z}$ bei kurzem λ ebenso schwer zu wichten wie deutlichere Differenzen bei großem λ (die u. U. mehr auf Zufällen - da kleineres N - beruhen). In den Abb. 14, 15, 16, 17, 18, 19 sind daher die trendlinienbereinigten Werte für $\bar{X}$-$\bar{Z}$ aufgetragen. Die Trendlinienbereinigung erfolgte nach der Formel:

$$\text{Abweichung in \%} = \left(\frac{V_t}{V_{tc}} - 1 \right) \cdot 1oo$$

V_t = gemessener Wert

V_{tc} = y auf der Regressionsgeraden bei gleichem x wie bei V_t

im Programm Nr. III (Tab. 6). Die so resultierenden Diagramme ergeben ein anschauliches Bild, wie gut die jeweils getesteten Wellenlängen in die experimentell gewonnene Kurve "passen"würden.

c) Der Spearman-Test als verteilungsfreies Verfahren wurde herangezogen um etwaige Übereinstimmungen in den Rhythmus-Diagrammen zwischen den einzelnen Probanden aufzudecken. Folgende Formel ist im Programm Nr. IV (Tab. 7) berechnet:

$$R = 1 - \frac{6\sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

d) Um Daten für statistische Zwecke in eine auf- oder absteigende Reihenfolge zu bringen (Spearman, Wilcoxon etc.) hat sich unser Programm Nr. V (Tab. 7) bestens bewährt.

e) Im Programm Nr. I (Tab. 4) wird zur Berechnung der linearen Regression die im Ti 59 fest vorgegebene Operation 13 bzw. 14 benutzt. Hier wird die Kleinstquadratmethode durchgeführt. Die Summe der Quadrate der Abweichungen der tatsächlichen Datenpunkte von der besten Anpassungsgeraden ist dabei minimal.

f) Um Daten allgemein statistisch zu erfassen (Mittelwert, Standardabweichung), sowie bei x-y Paaren den Pearson-Korrelations-Koeffizienten, die Ausgleichsgerade, Schiefe und Exzeß zu errechnen, stellten wir Programm VI/Tabelle 9 zusammen.

Folgende Formeln wurden hierbei programmiert:

$$R = \frac{\text{m}\,\sigma_x}{\sigma_y}$$

$$M = \frac{\Sigma_{xy} - \frac{\Sigma_x \Sigma_y}{N}}{\Sigma_{x^2} - \frac{(\Sigma_x)^2}{N}}$$

$$\sigma_x = \left[\frac{\Sigma_{x^2} - \frac{(\Sigma_x)^2}{N}}{N - 1} \right]^{1/2}$$

$$Sch = \frac{\Sigma (x_i - \bar{x})^3 / N}{\left[\Sigma (x_i - \bar{x})^2 / N \right]^{3/2}}$$

$$E = \frac{\Sigma (x_i - \bar{x})^4 / N}{\Sigma (x_i - \bar{x})^2 / N^2} - 3$$

R = Pearson-Korrelations-Koeffizient

M = Steigung der Ausgleichsgeraden

σ = Standardabweichung (N - 1)

Sch = Schiefe (Skewness)

E = Exzeß (Kurtosis)

VII. Rechenprogramm zur Analyse der Noradrenalindaten

Wir haben die Plasmanoradrenalin-Daten mit einem eigenen-einfachen Rechenprogramm, ähnlich dem Vorgehen von Philot und Rudeen (83), analysiert. Folgende Überlegungen führten uns dazu, die Rechenarbeit selbst mit einem eigenen Programm durchzuführen:

- Da unsere Daten nicht in gleichmäßigen Zeitabständen gewonnen wurden (REM-Schlaf), eigneten sie sich sogar für so aufwendige Zeitreihenanalyseprogramme wie "Timesdia" von W. Martin oder "Spectral" (Leibniz Rechenzentrum München) nicht.
- Wir glauben, die Daten, die wir in Kleinarbeit zusammengetragen haben, besser d. h. realistischer interpretieren zu können, wenn wir nur für uns überschaubare und wiederholbare Rechenschritte hierfür verwenden.

1. Theoretische Überlegungen bei der Suche nach endogenen Rhythmen.

Für jede rhythmische Schwankung läßt sich - cum grano salis - folgende Aussage treffen

a) Es existiert ein λ (=Wellenlänge)

b) Von dem ersten Maximum oder Minimum sind alle folgenden Maxima bzw. Minima durch ein Vielfaches von λ entfernt.

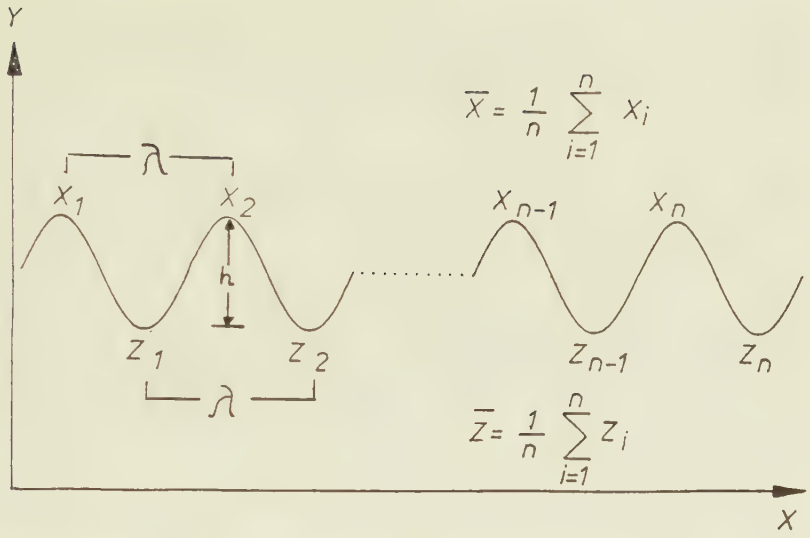

Abb. 10: Darstellung einer Sinusschwingung mit Wellenlänge (λ), Amplitude (h), Maxima (x) und Minima (z) zur graphischen Erläuterung der Grundüberlegungen bei der Suche nach rhythmischen Schwankungen im endokrinen System.

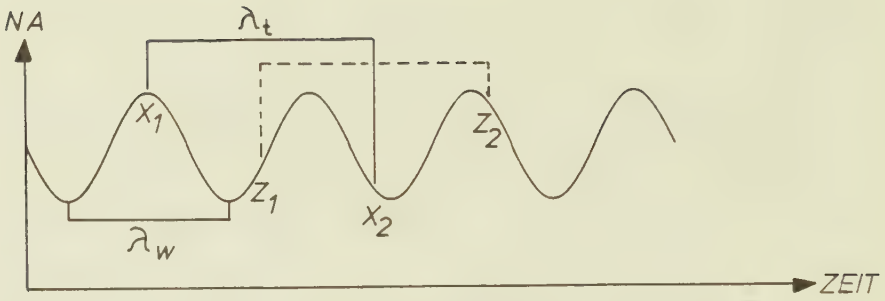

Abbildung 5: Der Anfangspunkt x_1 richtig gewählt, das getestete λ_t entspricht nicht dem wahren λ_w

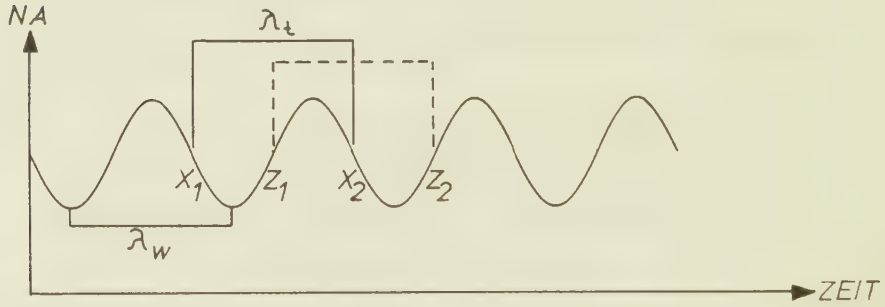

Abbildung 6: Der Anfangspunkt x_1 ist falsch gewählt, das getestete λ_t entspricht dem wahren λ_w

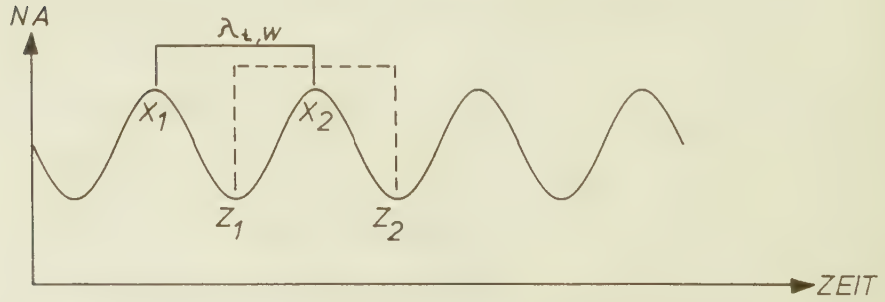

Abbildung 7: Der Anfangspunkt x_1 ist richtig, das getestete λ_t entspricht dem wahren λ_w
= $\bar{x} \gg \bar{z}$

Unser Rechenprogramm ermittelte - rein empirisch - den besten Anfangspunkt und das beste λ , welche zur größten Differenz von $\bar{x} - \bar{z}$ führten.

Beginnend beim o-Punkt interpolierte das Programm mittels linearer Regression in 5o, 55, 6o, 65 bis 145-Minuten - Abständen jede Noradenalin-Kurve um das beste λ zu ermitteln. Der günstige Anfangspunkt wurde dadurch errechnet, daß für jedes λ achtzehn x_1 (und zwar jeweils um 1/18 λ versetzt) getestet wurden. Die Minima wurden $\lambda/2$ phasenversetzt zu den Maxima angenommen.

2. Programm und Rechner

Alle Berechnungen wurden mit einem Texas-Instruments Ti 59 (mit Magnetkartenaufzeichnung) ausgeführt. Es erwies sich als Vorteil nicht auf große Rechenanlangen angewiesen zu sein. Jeder Rechenschritt war überschau- und interpretierbar. Der Rechner war an den Drucker PC 1ooC (Texas Instruments) angeschlossen. Hierfür sind auch die Programme ausgelegt. Die Basis-Daten wurden in kodierter Form eingegeben um die Speicherfähigkeit zu vergrößern:

x/1ooo(x = Noradrenalinwert in pg)

y ·1o (y = Zeitachse in mm)

Zum Beispiel: Noradrenalin 198 pg

Zeit 12.oo Uhr ≙ 25 mm

$\Longrightarrow$ 25o,198 als abzuspeichernde Zahl

59 dieser yx-Paare waren so speicherbar

Programm I berechnet - auch für nicht äquidistante Werte - für beliebig viele λ $\bar{x}_1$ bis $\bar{x}_{18}$. Um die größte Differenz $\bar{x} - \bar{z}$ zu ermitteln berechnet man anschließend $|\bar{x}_1 - \bar{x}_9|$; $|\bar{x}_2 - \bar{x}_{10}|$; $|\bar{x}_3 - \bar{x}_{11}|$; $|\bar{x}_4 - \bar{x}_{12}|$; bis $|\bar{x}_9 - \bar{x}_{18}|$. Die höchste Differenz stellt für das jeweilige λ die "beste Amplitude"dar. Das λ mit der höchsten Amplitude besitzt die größte Wahrscheinlichkeit der gemessenen Kurve immanent zu sein (Abbildung 5,6, 7).

3. Programmbeschreibung von Programm I

Das Programm greift eine vorgegebene Kurve in Intervallen ab, summiert die interpolierten Werte und gibt deren Mittelwert an.

Nach Eingabe des Anfangsintervalls und Eingabe der Differenz zu dem als nächsten zu testenden Intervall läuft das Programm weiter bis es manuell gestoppt wird. Bei den sechs von uns untersuchten Probanden wurden Zeitintervalle von 5o bis 145 Minuten getestet.

Tabelle 4: Programm Nr. I (Rhythmen)

Programmablauf:

1. o9 OP 17
2. Programm einlesen
3. LBL E drücken
4. Daten einlesen
   (Die Daten müssen sich in Speicher 3o bis Speicher 89, also auf Block 2 und 3 des Rechners befinden.)
5. Anfangsschrittweite (Anfangsintervall) - Δt in Speicher o8 abspeichern.
   Abstand der Durchgänge (Δt) in Speicher 21 abspeichern.
6. LBL A drücken
7. Der Schreiber druckt aus:
   S = Schrittweite (=Intervall)
   A = Anfangspunkt (=Null)
   D = Δt der Durchgänge

```
000  76 LBL      025  77  GE      050  69 OP
001  14  D       026  53  (       051  14  14
002  03  3       027  43 RCL      052  42 STO
003  00  0       028  14  14      053  07  07
004  42 STO      029  22 INV      054  44 SUM
005  10  10      030  77  GE      055  29  29
006  03  3       031  54  )       056  01  1
007  01  1       032  36 PGM      057  44 SUM
008  42 STO      033  01  01      058  28  28
009  11  11      034  71 SBR      059  61 GTO
010  76 LBL      035  25 CLR      060  53  (
011  11  A       036  43 RCL      061  76 LBL
012  00  0       037  12  12      062  52 EE
013  32 X:T      038  32 X:T      063  73 RC*
014  73 RC*      039  43 RCL      064  10  10
015  10  10      040  13  13      065  59 INT
016  67  EQ      041  78  Σ+      066  55  ÷
017  13  C       042  43 RCL      067  01  1
018  43 RCL      043  14  14      068  00  0
019  09  09      044  32 X:T      069  95  =
020  32 X:T      045  43 RCL      070  42 STO
021  71 SBR      046  15  15      071  12  12
022  52 EE       047  78  Σ+      072  73 RC*
023  43 RCL      048  43 RCL      073  10  10
024  12  12      049  09  09      074  22 INV
```

075	59	INT
076	65	×
077	01	1
078	00	0
079	00	0
080	00	0
081	95	=
082	42	STO
083	13	13
084	73	RC*
085	11	11
086	59	INT
087	55	÷
088	01	1
089	00	0
090	95	=
091	42	STO
092	14	14
093	73	RC*
094	11	11
095	22	INV
096	59	INT
097	65	×
098	01	1
099	00	0
100	00	0
101	00	0
102	95	=
103	42	STO
104	15	15
105	92	RTN
106	76	LBL
107	53	(
108	43	RCL
109	09	09
110	85	+
111	43	RCL
112	08	08
113	95	=
114	42	STO
115	09	09
116	61	GTO
117	33	X²
118	76	LBL
119	54	)
120	01	1
121	44	SUM
122	10	10
123	01	1
124	44	SUM
125	11	11
126	61	GTO
127	33	X²
128	76	LBL
129	13	C
130	06	6
131	07	7
132	69	OP
133	04	04
134	43	RCL
135	29	29
136	55	÷
137	43	RCL
138	28	28
139	99	PRT
140	95	=
141	69	OP
142	06	06
143	98	ADV
144	00	0
145	42	STO
146	28	28
147	42	STO
148	29	29
149	43	RCL
150	25	25
151	85	+
152	43	RCL
153	26	26
154	95	=
155	99	PRT
156	42	STO
157	25	25
158	42	STO
159	09	09
160	32	X↕T
161	43	RCL
162	08	08
163	77	GE
164	14	D
165	76	LBL
166	11	A
167	98	ADV
168	98	ADV
169	98	ADV
170	98	ADV
171	00	0
172	42	STO
173	28	28
174	42	STO
175	29	29
176	42	STO
177	25	25
178	42	STO
179	09	09
180	03	3
181	06	6
182	69	OP
183	04	04
184	43	RCL
185	08	08
186	85	+
187	43	RCL
188	21	21
189	95	=
190	42	STO
191	08	08
192	69	OP
193	06	06
194	01	1
195	03	3
196	69	OP
197	04	04
198	43	RCL
199	09	09
200	69	OP
201	06	06
202	01	1
203	06	6
204	69	OP
205	04	04
206	43	RCL
207	21	21
208	69	OP
209	06	06
210	98	ADV
211	43	RCL
212	08	08
213	55	÷
214	01	1
215	08	8
216	95	=
217	42	STO
218	26	26
219	61	GTO
220	14	D
221	76	LBL
222	15	E
223	47	CMS
224	69	OP
225	00	00
226	91	R/S
227	81	RST
228	00	0
229	00	0
230	00	0

Tabelle 5: Programm Nr. II (Student-T-Test für abhängige Variable)

Programmablauf:

1. Einleiten mit A
2. Eingabe mit R/S (paarweise)
3. Berechnen mit D

T = T-Wert

FG = Freiheitsgrade

P = P-Wert (wenn o,o5 dann signifikant)

```
000  42 STO
001  16  16
002  99 PRT
003  91 R/S
004  42 STO
005  17  17
006  99 PRT
007  94 +/-
008  85  +
009  43 RCL
010  16  16
011  95  =
012  78 Σ+
013  91 R/S
014  81 RST
015  76 LBL
016  12  B
017  98 ADV
018  43 RCL
019  03  03
020  34 FX
021  65  ×
022  79  Σ
023  55  ÷
024  22 INV
025  79  Σ
026  95  =
027  42 STO
028  18  18
029  69 OP
030  00  00
031  03  3
032  07  7
033  69 OP
034  04  04
035  43 RCL
036  18  18
037  69 OP
038  06  06
039  92 RTN
040  76 LBL
041  14  D
042  70 RAD
043  12  B
044  43 RCL
045  18  18
046  55  ÷
047  53  (
048  43 RCL
049  03  03
050  75  -
051  01  1
052  54  )
053  42 STO
054  07  07
055  34 FX
056  95  =
057  22 INV
058  30 TAN
059  42 STO
060  10  10
061  01  1
062  42 STO
063  08  08
064  42 STO
065  13  13
066  42 STO
067  15  15
068  00  0
069  42 STO
070  11  11
071  43 RCL
072  10  10
073  39 COS
074  33 X²
075  42 STO
076  14  14
077  43 RCL
078  07  07
079  55  ÷
080  02  2
081  95  =
082  42 STO
083  00  00
084  32 X↑T
085  43 RCL
086  00  00
087  59 INT
088  67  EQ
089  15  E
090  22 INV
091  97 DSZ
092  07  07
093  17 B'
094  01  1
095  42 STO
096  11  11
097  76 LBL
098  10 E'
099  69 OP
100  37  37
101  22 INV
102  97 DSZ
103  07  07
104  13  C
```

```
105  69 DP
106  28  28
107  43 RCL
108  00  00
109  69 DP
110  28  28
111  55  ÷
112  43 RCL
113  08  08
114  95  =
115  49 PRD
116  13  13
117  43 RCL
118  14  14
119  49 PRD
120  15  15
121  43 RCL
122  13  13
123  65  ×
124  43 RCL
125  15  15
126  95  =
127  44 SUM
128  11  11
129  10 E'
130  76 LBL
131  13  C
132  43 RCL
133  10  10
134  39 COS
135  65  ×
136  43 RCL
137  10  10
138  38 SIN
139  65  ×
140  02  2
141  55  ÷
142  89  π
143  95  =
144  49 PRD
145  11  11
146  76 LBL
147  17 B'
148  43 RCL
149  10  10
150  65  ×
151  02  2
152  55  ÷
153  89  π
154  95  =
155  44 SUM
156  11  11
157  43 RCL
158  11  11
159  94 +/-
160  85  +
161  01  1
162  95  =
163  42 STO
164  19  19
165  71 SBR
166  34 fX
167  76 LBL
168  15  E
169  01  1
170  42 STO
171  11  11
172  76 LBL
173  18 C'
174  69 DP
175  37  37
176  22 INV
177  97 DSZ
178  07  07
179  19 D'
180  43 RCL
181  08  08
182  69 DP
183  28  28
184  55  ÷
185  43 RCL
186  08  08
187  69 DP
188  28  28
189  95  =
190  49 PRD
191  13  13
192  43 RCL
193  14  14
194  49 PRD
195  15  15
196  43 RCL
197  13  13
198  65  ×
199  43 RCL
200  15  15
201  95  =
202  44 SUM
203  11  11
204  18 C'
205  76 LBL
206  19 D'
207  43 RCL
208  10  10
209  38 SIN
210  49 PRD
211  11  11
212  43 RCL
213  11  11
214  94 +/-
215  85  +
216  01  1
217  95  =
218  42 STO
219  19  19
220  71 SBR
221  34 fX
222  76 LBL
223  34 fX
224  01  1
225  32 X:T
226  43 RCL
227  19  19
228  77  GE
229  75  -
230  76 LBL
231  85  +
232  43 RCL
233  03  03
234  75  -
235  01  1
236  95  =
237  42 STO
238  00  00
239  02  2
240  01  1
241  02  2
242  02  2
243  69 DP
244  04  04
245  43 RCL
246  00  00
247  69 DP
248  06  06
249  03  3
250  03  3
251  69 DP
252  04  04
253  43 RCL
254  19  19
255  83  .
256  00  0
257  05  5
258  32 X:T
259  43 RCL
260  19  19
261  22 INV
262  77  GE
263  23 LNX
264  69 DP
265  06  06
266  91 R/S
267  76 LBL
268  75  -
269  02  2
270  75  -
271  43 RCL
272  19  19
```

273	95	=
274	42	STO
275	19	19
276	61	GTO
277	85	+
278	76	LBL
279	23	LNX
280	43	RCL
281	19	19
282	69	□P
283	06	06
284	69	□P
285	00	00
286	03	3
287	06	6
288	02	2
289	04	4
290	02	2
291	02	2
292	03	3
293	01	1
294	02	2
295	04	4
296	69	□P
297	01	01
298	02	2
299	01	1
300	02	2
301	04	4
302	02	2
303	06	6
304	01	1
305	03	3
306	03	3
307	01	1
308	69	□P
309	02	02
310	03	3
311	07	7
312	00	0
313	00	0
314	00	0
315	00	0
316	00	0
317	00	0
318	00	0
319	00	0
320	69	□P
321	03	03
322	69	□P
323	05	05
324	69	□P
325	05	05
326	91	R/S
327	76	LBL
328	11	A
329	47	CMS
330	00	0
331	32	X:T
332	25	CLR
333	03	3
334	06	6
335	03	3
336	07	7
337	04	4
338	01	1
339	01	1
340	06	6
341	01	1
342	07	7
343	69	□P
344	01	01
345	03	3
346	01	1
347	03	3
348	07	7
349	02	2
350	00	0
351	03	3
352	07	7
353	02	2
354	00	0
355	69	□P
356	02	02
357	03	3
358	07	7
359	01	1
360	07	7
361	03	3
362	06	6
363	03	3
364	07	7
365	00	0
366	00	0
367	69	□P
368	03	03
369	02	2
370	01	1
371	04	4
372	00	0
373	00	0
374	00	0
375	01	1
376	03	3
377	01	1
378	04	4
379	69	□P
380	04	04
381	69	□P
382	05	05
383	69	□P
384	00	00
385	02	2
386	03	3
387	01	1
388	03	3
389	01	1
390	07	7
391	03	3
392	01	1
393	02	2
394	02	2
395	69	□P
396	01	01
397	02	2
398	04	4
399	02	2
400	02	2
401	01	1
402	07	7
403	00	0
404	00	0
405	04	4
406	02	2
407	69	□P
408	02	02
409	01	1
410	03	3
411	03	3
412	05	5
413	02	2
414	04	4
415	01	1
416	03	3
417	01	1
418	04	4
419	69	□P
420	03	03
421	02	2
422	07	7
423	01	1
424	07	7
425	00	0
426	00	0
427	00	0
428	00	0
429	00	0
430	00	0
431	69	□P
432	04	04
433	69	□P
434	05	05
435	69	□P
436	00	00
437	91	R/S
438	81	RST
439	00	0
440	00	0

Tabelle 6: Programm Nr. III (Trendlinienbereinigung)

Programmablauf:

1. 9 2nd OP 17 eintasten
2. PGM einlesen
3. mit A starten
4. Daten eingeben mit B
5. Berechnen mit C

000	76	LBL	038	42	STO	076	05	5
001	11	A	039	08	08	077	03	3
002	42	STO	040	43	RCL	078	07	7
003	07	07	041	07	07	079	69	OP
004	86	PGM	042	69	OP	080	01	01
005	01	01	043	14	14	081	04	4
006	71	SBR	044	22	INV	082	01	1
007	25	CLR	045	23	LNX	083	01	1
008	71	SBR	046	35	1/X	084	03	3
009	10	E'	047	65	×	085	03	3
010	01	1	048	43	RCL	086	07	7
011	05	5	049	08	08	087	02	2
012	42	STO	050	75	-	088	04	4
013	09	09	051	01	1	089	03	3
014	43	RCL	052	95	=	090	02	2
015	07	07	053	65	×	091	69	OP
016	32	X↕T	054	01	1	092	02	02
017	91	R/S	055	00	0	093	03	3
018	76	LBL	056	00	0	094	01	1
019	12	B	057	95	=	095	00	0
020	99	PRT	058	69	OP	096	00	0
021	72	ST*	059	27	27	097	01	1
022	09	09	060	99	PRT	098	03	3
023	23	LNX	061	69	OP	099	03	3
024	78	Σ+	062	29	29	100	05	5
025	69	OP	063	61	GTO	101	03	3
026	29	29	064	33	X^2	102	02	2
027	91	R/S	065	76	LBL	103	69	OP
028	76	LBL	066	10	E'	104	03	03
029	13	C	067	69	OP	105	04	4
030	01	1	068	00	00	106	01	1
031	05	5	069	02	2	107	03	3
032	42	STO	070	01	1	108	01	1
033	09	09	071	02	2	109	01	1
034	76	LBL	072	07	7	110	06	6
035	33	X^2	073	04	4	111	00	0
036	73	RC*	074	01	1	112	00	0
037	09	09	075	01	1	113	00	0

```
114  00  0
115  69  OP
116  04  04
117  69  OP
118  05  05
119  69  OP
120  00  00
121  03  3
122  07  7
123  02  2
124  03  3
125  01  1
126  07  7
127  00  0
128  00  0
129  03  3
130  07  7
131  69  OP
132  01  01
133  03  3
134  05  5
135  01  1
136  07  7
137  03  3
138  01  1
139  01  1
140  06  6
141  02  2
142  07  7
143  69  OP
144  02  02
145  02  2
146  04  4
147  03  3
148  01  1
149  01  1
150  07  7
151  00  0
152  00  0
153  00  0
154  00  0
155  69  OP
156  03  03
157  69  OP
158  05  05
159  69  OP
160  00  00
161  98  ADV
162  98  ADV
163  01  1
164  07  7
165  02  2
166  04  4
167  03  3
168  01  1
169  02  2
170  02  2
171  01  1
172  03  3
173  69  OP
174  01  01
175  01  1
176  04  4
177  01  1
178  07  7
179  00  0
180  00  0
181  03  3
182  01  1
183  04  4
184  01  1
185  69  OP
186  02  02
187  03  3
188  05  5
189  00  0
190  00  0
191  00  0
192  02  2
193  00  0
194  00  0
195  05  5
196  00  0
197  69  OP
198  03  03
199  69  OP
200  05  05
201  98  ADV
202  92  RTN
203  00  0
204  00  0
205  00  0
206  00  0
```

Tabelle 7: Programm Nr. IV (Spearman - Test)

Programmablauf:

1. Start mit E
2. Rangpaare mit R/S
3. Fehlerkorrektur mit A' und wiederholen des fehlerhaften Datenpaares
4. R berechnen mit B
5. Signifikanzprüfung von R mit C
6. Transformation von R in Z-Wert mit D

000	76	LBL	035	03	3	070	94	+/-
001	15	E	036	07	7	071	99	PRT
002	29	CP	037	00	0	072	95	=
003	47	CMS	038	00	0	073	44	SUM
004	25	CLR	039	00	0	074	02	02
005	69	OP	040	00	0	075	33	X²
006	00	00	041	69	OP	076	22	INV
007	03	3	042	03	03	077	44	SUM
008	06	6	043	69	OP	078	01	01
009	03	3	044	05	05	079	69	OP
010	03	3	045	76	LBL	080	30	30
011	01	1	046	11	A	081	61	GTO
012	07	7	047	98	ADV	082	11	A
013	01	1	048	91	R/S	083	76	LBL
014	03	3	049	99	PRT	084	12	B
015	03	3	050	75	-	085	43	RCL
016	05	5	051	91	R/S	086	02	02
017	69	OP	052	99	PRT	087	22	INV
018	01	01	053	95	=	088	77	GE
019	03	3	054	44	SUM	089	17	B'
020	00	0	055	02	02	090	43	RCL
021	01	1	056	33	X²	091	00	00
022	03	3	057	44	SUM	092	65	×
023	03	3	058	01	01	093	53	(
024	01	1	059	69	OP	094	33	X²
025	00	0	060	20	20	095	75	-
026	00	0	061	61	GTO	096	01	1
027	03	3	062	11	A	097	54	)
028	07	7	063	76	LBL	098	55	÷
029	69	OP	064	16	A'	099	06	6
030	02	02	065	91	R/S	100	55	÷
031	01	1	066	94	+/-	101	43	RCL
032	07	7	067	99	PRT	102	01	01
033	03	3	068	75	-	103	95	=
034	06	6	069	91	R/S	104	35	1/X

105	75	-
106	01	1
107	95	=
108	94	+/-
109	42	STO
110	03	03
111	69	OP
112	00	00
113	03	3
114	05	5
115	69	OP
116	04	04
117	43	RCL
118	03	03
119	69	OP
120	06	06
121	91	R/S
122	76	LBL
123	17	B'
124	25	CLR
125	35	1/X
126	99	PRT
127	98	ADV
128	91	R/S
129	76	LBL
130	13	C
131	05	5
132	00	0
133	32	INT
134	43	RCL
135	00	00
136	22	INV
137	77	GE
138	18	C'
139	43	RCL
140	03	03
141	65	×
142	53	(
143	53	(
144	43	RCL
145	00	00
146	75	-
147	01	1
148	54	)
149	34	FX
150	95	=
151	42	STO
152	06	06
153	69	OP
154	00	00
155	04	4
156	01	1
157	69	OP
158	04	04
159	43	RCL
160	06	06
161	69	OP
162	06	06
163	98	ADV
164	91	R/S
165	76	LBL
166	18	C'
167	43	RCL
168	03	03
169	65	×
170	53	(
171	43	RCL
172	00	00
173	75	-
174	02	2
175	54	)
176	42	STO
177	04	04
178	34	FX
179	55	÷
180	53	(
181	53	(
182	01	1
183	75	-
184	43	RCL
185	03	03
186	33	X²
187	54	)
188	34	FX
189	95	=
190	42	STO
191	05	05
192	69	OP
193	00	00
194	03	3
195	07	7
196	69	OP
197	04	04
198	43	RCL
199	05	05
200	69	OP
201	06	06
202	02	2
203	01	1
204	02	2
205	02	2
206	69	OP
207	04	04
208	43	RCL
209	04	04
210	69	OP
211	06	06
212	98	ADV
213	43	RCL
214	05	05
215	91	R/S
216	76	LBL
217	14	D
218	43	RCL
219	03	03
220	85	+
221	01	1
222	95	=
223	55	÷
224	53	(
225	01	1
226	75	-
227	43	RCL
228	03	03
229	95	=
230	23	LNX
231	55	÷
232	02	2
233	95	=
234	42	STO
235	07	07
236	69	OP
237	00	00
238	04	4
239	06	6
240	69	OP
241	04	04
242	43	RCL
243	07	07
244	69	OP
245	06	06
246	98	ADV
247	98	ADV
248	98	ADV
249	98	ADV
250	91	R/S
251	00	0

Tabelle 8: Programm Nr. V (Sortieren)

Programmablauf:

1. Karte mit 1 INV WRITE einlesen
2. Start mit A'
3. Eingabe mit A
4. Korrektur mit B
5. C = aufsteigend sortieren
6. D = absteigend sortieren
7. E = Ausdruck

000	76	LBL	031	69	OP	062	00	00
001	11	A	032	04	04	063	22	INV
002	69	OP	033	43	RCL	064	77	GE
003	20	20	034	00	00	065	35	1/X
004	76	LBL	035	42	STO	066	72	ST*
005	12	B	036	99	99	067	99	99
006	99	PRT	037	69	OP	068	32	X:T
007	72	ST*	038	06	06	069	72	ST*
008	00	00	039	69	OP	070	00	00
009	31	R/S	040	30	30	071	22	INV
010	76	LBL	041	92	RTN	072	86	STF
011	16	A'	042	76	LBL	073	01	01
012	01	1	043	15	E	074	76	LBL
013	00	0	044	01	1	075	35	1/X
014	69	OP	045	22	INV	076	97	DSZ
015	17	17	046	90	LST	077	00	00
016	47	CMS	047	91	R/S	078	34	FX
017	69	OP	048	76	LBL	079	87	IFF
018	20	20	049	13	C	080	01	01
019	91	R/S	050	71	SBR	081	33	X²
020	76	LBL	051	78	Σ+	082	01	1
021	78	Σ+	052	76	LBL	083	94	+/-
022	25	CLR	053	23	LNX	084	44	SUM
023	63	EX*	054	86	STF	085	99	99
024	00	00	055	01	01	086	43	RCL
025	42	STO	056	73	RC*	087	99	99
026	01	01	057	99	99	088	42	STO
027	69	OP	058	32	X:T	089	00	00
028	30	30	059	76	LBL	090	97	DSZ
029	03	3	060	34	FX	091	00	00
030	01	1	061	73	RC*	092	23	LNX

093	76	LBL
094	33	X²
095	91	R/S
096	76	LBL
097	14	D
098	71	SBR
099	78	Σ+
100	76	LBL
101	24	CE
102	86	STF
103	02	02
104	73	RC*
105	99	99
106	32	X↕T
107	76	LBL
108	55	÷
109	73	RC*
110	00	00
111	77	GE
112	65	×
113	72	ST*
114	99	99
115	32	X↕T
116	72	ST*
117	00	00
118	22	INV
119	86	STF
120	02	02
121	76	LBL
122	65	×
123	97	DSZ
124	00	00
125	55	÷
126	87	IFF
127	02	02
128	75	-
129	01	1
130	94	+/-
131	44	SUM
132	99	99
133	43	RCL
134	99	99
135	42	STO
136	00	00
137	97	DSZ
138	00	00
139	24	CE
140	76	LBL
141	75	-
142	91	R/S
143	00	0
144	00	0
145	00	0
146	00	0

Tabelle 9 : Programm Nr. VI (Allgemeine Statistik)

Programmablauf:

1. 3 OP 17 drücken
2. Programm einlesen
3. LBL E drücken
4. Datenpaare mit R/S eingeben
5. LBL B drücken

000	99	PRT	037	03	3	074	05	05
001	32	X:T	038	07	7	075	79	Σ
002	91	R/S	039	01	1	076	99	PRT
003	99	PRT	040	07	7	077	98	ADV
004	42	STO	041	69	OP	078	03	3
005	08	08	042	01	01	079	06	6
006	33	X²	043	02	2	080	03	3
007	65	×	044	07	7	081	07	7
008	43	RCL	045	04	4	082	01	1
009	08	08	046	03	3	083	03	3
010	95	=	047	01	1	084	03	3
011	44	SUM	048	07	7	085	01	1
012	11	11	049	03	3	086	01	1
013	43	RCL	050	05	5	087	06	6
014	08	08	051	03	3	088	69	OP
015	33	X²	052	07	7	089	01	01
016	33	X²	053	69	OP	090	04	4
017	44	SUM	054	02	02	091	00	0
018	12	12	055	00	0	092	01	1
019	43	RCL	056	00	0	093	03	3
020	08	08	057	04	4	094	01	1
021	78	Σ+	058	04	4	095	04	4
022	98	ADV	059	69	OP	096	04	4
023	91	R/S	060	03	03	097	03	3
024	81	RST	061	69	OP	098	04	4
025	76	LBL	062	05	05	099	00	0
026	12	B	063	79	Σ	100	69	OP
027	69	OP	064	32	X:T	101	02	02
028	00	00	065	99	PRT	102	05	5
029	98	ADV	066	98	ADV	103	05	5
030	98	ADV	067	00	0	104	03	3
031	03	3	068	00	0	105	01	1
032	00	0	069	04	4	106	02	2
033	02	2	070	05	5	107	00	0
034	04	4	071	69	OP	108	00	0
035	03	3	072	03	03	109	02	2
036	07	7	073	69	OP	110	05	5

```
111  06  6
112  69 DP
113  03  03
114  00  0
115  00  0
116  04  4
117  04  4
118  69 DP
119  04  04
120  69 DP
121  05  05
122  22 INV
123  79  X
124  32 XIT
125  99 PRT
126  98 ADV
127  00  0
128  00  0
129  04  4
130  05  5
131  69 DP
132  04  04
133  69 DP
134  05  05
135  22 INV
136  79  X
137  99 PRT
138  98 ADV
139  02  2
140  06  6
141  03  3
142  02  2
143  03  3
144  05  5
145  03  3
146  05  5
147  01  1
148  07  7
149  69 DP
150  01  01
151  02  2
152  07  7
153  01  1
154  03  3
155  03  3
156  07  7
157  02  2
158  04  4
159  03  3
160  02  2
161  69 DP
162  02  02
163  03  3
164  01  1
165  03  3
166  06  6
167  02  2
168  06  6
169  03  3
170  02  2
171  01  1
172  07  7
173  69 DP
174  03  03
175  02  2
176  01  1
177  02  2
178  01  1
179  04  4
180  00  0
181  00  0
182  00  0
183  00  0
184  00  0
185  69 DP
186  04  04
187  69 DP
188  05  05
189  69 DP
190  13  13
191  99 PRT
192  98 ADV
193  69 DP
194  00  00
195  03  3
196  06  6
197  01  1
198  05  5
199  02  2
200  03  3
201  03  3
202  01  1
203  03  3
204  07  7
205  69 DP
206  01  01
207  03  3
208  07  7
209  03  3
210  03  3
211  04  4
212  00  0
213  04  4
214  05  5
215  02  2
216  00  0
217  69 DP
218  02  02
219  01  1
220  03  3
221  01  1
222  05  5
223  02  2
224  03  3
225  03  3
226  06  6
227  01  1
228  07  7
229  69 DP
230  03  03
231  69 DP
232  05  05
233  69 DP
234  12  12
235  99 PRT
236  98 ADV
237  69 DP
238  00  00
239  03  3
240  06  6
241  03  3
242  07  7
243  01  1
244  07  7
245  02  2
246  04  4
247  02  2
248  02  2
249  69 DP
250  01  01
251  04  4
252  01  1
253  03  3
254  01  1
255  02  2
256  02  2
257  00  0
258  00  0
259  00  0
260  00  0
261  69 DP
262  02  02
263  69 DP
264  05  05
265  69 DP
266  12  12
```

```
267  32 X:T
268  99 PRT
269  98 ADV
270  69 OP
271  00  00
272  07  7
273  07  7
274  04  4
275  05  5
276  69 OP
277  04  04
278  43 RCL
279  01  01
280  69 OP
281  06  06
282  07  7
283  07  7
284  04  4
285  04  4
286  69 OP
287  04  04
288  43 RCL
289  04  04
290  69 OP
291  06  06
292  03  3
293  01  1
294  00  0
295  00  0
296  69 OP
297  04  04
298  43 RCL
299  03  03
300  69 OP
301  06  06
302  69 OP
303  00  00
304  79  Σ
305  42 STO
306  09  09
307  69 OP
308  11  11
309  42 STO
310  14  14
311  43 RCL
312  02  02
313  42 STO
314  10  10
315  43 RCL
316  03  03
317  22 INV
318  49 PRD
319  10  10
320  22 INV
321  49 PRD
322  11  11
323  22 INV
324  49 PRD
325  12  12
326  43 RCL
327  11  11
328  75  -
329  03  3
330  65  ×
331  43 RCL
332  10  10
333  65  ×
334  43 RCL
335  09  09
336  85  +
337  02  2
338  65  ×
339  43 RCL
340  09  09
341  33 X²
342  65  ×
343  43 RCL
344  09  09
345  95  =
346  42 STO
347  15  15
348  55  ÷
349  43 RCL
350  14  14
351  45 Y^X
352  53  (
353  03  3
354  55  ÷
355  02  2
356  54  )
357  95  =
358  42 STO
359  15  15
360  98 ADV
361  69 OP
362  00  00
363  03  3
364  06  6
365  02  2
366  06  6
367  01  1
368  07  7
369  04  4
370  03  3
371  03  3
372  01  1
373  69 OP
374  01  01
375  01  1
376  07  7
377  03  3
378  06  6
379  03  3
380  06  6
381  00  0
382  00  0
383  00  0
384  00  0
385  69 OP
386  02  02
387  69 OP
388  05  05
389  43 RCL
390  15  15
391  99 PRT
392  43 RCL
393  12  12
394  75  -
395  04  4
396  65  ×
397  43 RCL
398  11  11
399  65  ×
400  43 RCL
401  09  09
402  85  +
403  06  6
404  65  ×
405  43 RCL
406  10  10
407  65  ×
408  43 RCL
409  09  09
410  33 X²
411  75  -
412  03  3
413  65  ×
414  43 RCL
415  09  09
416  33 X²
417  33 X²
418  95  =
419  42 STO
420  16  16
421  55  ÷
422  43 RCL
```

```
423  14  14
424  33  X²
425  75  -
426  03  3
427  95  =
428  42  STO
429  16  16
430  69  OP
431  00  00
432  02  2
433  06  6
434  04  4
435  01  1
436  03  3
437  05  5
438  03  3
439  07  7
440  03  3
441  02  2
442  69  OP
443  01  01
444  03  3
445  06  6
446  02  2
447  04  4
448  03  3
449  06  6
450  00  0
451  00  0
452  00  0
453  00  0
454  69  OP
455  02  02
456  69  OP
457  05  05
458  43  RCL
459  16  16
460  99  PRT
461  71  SBR
462  61  GTO
463  98  ADV
464  98  ADV
465  98  ADV
466  98  ADV
467  91  R/S
468  76  LBL
469  15  E
470  69  OP
471  00  00
472  01  1
473  07  7
474  02  2
475  04  4
476  03  3
477  01  1
478  02  2
479  02  2
480  01  1
481  03  3
482  69  OP
483  01  01
484  01  1
485  04  4
486  01  1
487  07  7
488  00  0
489  00  0
490  04  4
491  04  4
492  04  4
493  05  5
494  69  OP
495  02  02
496  69  OP
497  05  05
498  69  OP
499  05  05
500  03  3
501  01  1
502  02  2
503  04  4
504  01  1
505  05  5
506  02  2
507  03  3
508  03  3
509  07  7
510  69  OP
511  01  01
512  00  0
513  00  0
514  04  4
515  03  3
516  02  2
517  04  4
518  01  1
519  07  7
520  01  1
521  06  6
522  69  OP
523  02  02
524  01  1
525  07  7
526  03  3
527  05  5
528  02  2
529  03  3
530  03  3
531  02  2
532  02  2
533  07  7
534  69  OP
535  03  03
536  01  1
537  07  7
538  03  3
539  01  1
540  07  7
541  03  3
542  07  7
543  03  3
544  07  7
545  03  3
546  69  OP
547  04  04
548  69  OP
549  05  05
550  69  OP
551  05  05
552  69  OP
553  00  00
554  00  0
555  32  X:T
556  47  CMS
557  25  CLR
558  91  R/S
559  98  ADV
560  98  ADV
561  81  RST
562  76  LBL
563  61  GTO
564  69  OP
565  00  00
566  03  3
567  07  7
568  02  2
569  00  0
570  04  4
571  03  3
572  01  1
573  07  7
574  03  3
575  05  5
576  69  OP
577  01  01
578  03  3
```

```
579  07  7
580  00  0
581  00  0
582  05  5
583  05  5
584  02  2
585  06  6
586  03  3
587  02  2
588  69  OP
589  02  02
590  03  3
591  05  5
592  03  3
593  05  5
594  04  4
595  00  0
596  05  5
597  06  6
598  00  0
599  00  0
600  69  OP
601  03  03
602  69  OP
603  05  05
604  69  OP
605  13  13
606  42  STO
607  07  07
608  43  RCL
609  03  03
610  75  -
611  02  2
612  95  =
613  55  ÷
614  53  (
615  01  1
616  75  -
617  43  RCL
618  07  07
619  33  X²
620  54  )
621  95  =
622  34  √X
623  65  ×
624  43  RCL
625  07  07
626  95  =
627  99  PRT
628  92  RTN
629  00  0
630  00  0
631  00  0
632  00  0
```

D E R G E B N I S S E

I. Noradrenalin - Rohdaten

In den Abbildungen 8 bis 13 sind die Plasmanoradrenalin - Tagesprofile der einzelnen Probanden, analog zu Tabelle 12, in der sie numerisch nach Uhrzeit und Picogramm aufgelistet sind, dargestellt. Erwähnenswert erscheint bei Betrachtung dieser Tagesgänge, daß das manchmal notwendige Neupunktieren einer Vene - die Abbocath-T-Venenkatheter haben sich gut bewährt - teilweise zu einem deutlichen Noradrenalin-Anstieg führte. Dieser Aspekt wurde soweit möglich bei der Auswertung berücksichtigt. Durch die Erfahrung anderer Untersucher gewarnt (23, 31, 68), daß es nämlich sehr leicht zu Arteakten im Plasmanoradrenalin-Verlauf durch Venen-Neupunktionen kommt, haben wir dem Modus der Venenpunktion besondere Aufmerksamkeit zugewandt.

Bei vier der sechs Probanden konnten wir vor dem Erwachen ein deutliches Ansteigen des Plasmanoradrenalin-Spiegels feststellen. Eine klare circadiane Komponente jedoch läßt sich - zumindest rein optisch - den Kurven nicht entnehmen. Auch die Maxima im Plasmanoradrenalin-Spiegel der einzelnen Probanden scheinen keine zeitliche Abhängigkeit zu besitzen. Für die Körperkerntemperatur und die motorische Aktivität jedenfalls können wir die in zahlreichen früheren Arbeiten nachgewiesene circadiane Rhythmik bestätigen (8, 14, 45, 46, 49, 58, 59, 6o, 69, 78, 1o1).

Die Regressionsgerade über das 24-Stunden Plasmanoradrenalin-Profil ist bei fünf der sechs Probanden leicht fallend bei einem Probanden leicht steigend. Tabelle 1o zeigt in Zahlenwerten wie gering dieses Phänomen ausgeprägt war.

Tabelle 1o

Steigung der Regressionsgeraden über das 24-Stunden Plasmanoradrenalin-Profil

Proband	Steigung $\left[\frac{\text{sec. x ml}}{\text{pg}}\right]$
Z	- o.o48
H	+ o.o54
V	- o.o59
S	- o.o64
R	- o.o77
G	- o.o87

Markantere Unterschiede unter den Probanden zeigten sich in den Mittelwerten über alle Plasmanoradrenalin-Werte sowie in der Standardabweichung hierbei. Proband Z zeigte mit Abstand die größten Schwankungen im Plasmanoradrenalin-Verlauf bei einem der höchsten mittleren Plasmanoradrenalin-Spiegel. Proband S hatte den niedrigsten mittleren Plasmanoradrenalin-Spiegel mit sehr geringen Schwankungen. In Tabelle 11 sind mittlerer Plasmanoradrenalin-Spiegel und Standardabweichung für jeden Probanden dargestellt.

Tabelle 11: Gegenüberstellung mittl. PNA-Wert/Standardabw.

Proband	PNA-Wert pg/ml	Standard-Abweichung
V	257.4	6o.5
Z	256.7	9o.9
H	219.8	4o.3
S	14o.6	42.5
G	172.9	46.6
R	228.7	52.7

Es scheint eine tendentiell positive Korrelation zwischen Plasmanoradrenalin-Mittelwert und Standardabweichung zu existieren. Der Korrelationskoeffizient zwischen mittlerem Plasmanoradrenalin-Spiegel und Standardabweichung beträgt o.66 mit einem T-Wert von 1.769, was etwa einer 9o%igen Sicherheit entsprechen dürfte. Um auf dem 95% - Niveau wirklich signifikant zu sein bedürfte es eines Korrelationskoeffizienten von mindestens o.811.

Tabelle 12: Blutabnahmezeiten und NA-Plasmakonzentration (pg/ml)

Proband Z		Proband G		Proband H		Proband S		Proband R		Proband V	
Zeit	NA	Zeit	NA	Zeit	NA	Zeit	NA	Zeit	NA	Zeit	NA
07.08	102	07.00	142	07.00	237	08.00	167	07.00	251	07.00	277
07.30	138	07.35	249	07.30	271	08.30	221	07.30	361	07.30	218
08.00	188	08.00	191	08.00	286	09.00	252	08.00	263	08.00	318
08.30	151	08.30	225	09.00	267	09.30	227	08.30	264	08.30	276
09.00	148	09.00	154	09.30	209	10.00	153	09.00	370	09.00	226
09.30	229	09.30	202	10.00	226	10.30	166	09.30	190	09.30	255
10.00	207	10.00	163	10.30	152	11.00	186	10.00	261	10.00	394
10.30	266	10.30	133	11.00	187	11.30	226	10.30	249	10.30	280
11.00	346	11.00	177	11.30	119	12.00	156	11.00	235	11.00	347
11.30	365	11.30	220	12.00	218	12.30	187	11.30	148	11.30	269
12.00	266	12.00	179	12.30	224	13.00	174	12.00	195	12.00	340
12.30	241	12.30	258	13.00	145	13.30	146	12.30	192	12.30	308
13.00	471	13.00	182	13.30	194	14.00	125	13.00	191	13.00	216
13.30	260	13.30	148	14.00	179	14.30	124	13.30	191	13.30	275
14.00	285	14.00	149	14.30	165	15.00	137	14.00	242	14.00	239
14.30	281	14.30	177	15.00	227	15.30	072	14.30	267	14.30	391
15.00	460	15.00	169	15.30	210	16.00	126	15.00	193	15.00	287
15.30	333	15.30	160	16.00	206	16.30	114	16.00	191	15.30	221
16.00	388	16.00	330	16.30	197	17.00	115	16.30	202	16.00	365
16.30	438	16.30	188	17.00	164	17.30	083	17.10	210	16.30	228
17.00	314	17.00	229	17.30	260	18.00	154	17.30	160	17.00	266
17.49	228	17.30	251	18.00	230	18.30	147	18.00	175	17.30	240
18.00	253	17.55	255	18.30	221	19.00	114	18.40	251	18.00	177
18.30	303	18.30	221	19.00	221	19.30	105	19.15	278	18.30	257
19.00	295	19.00	246	19.30	159	20.00	114	19.40	276	19.00	199
19.30	253	19.30	170	20.00	201	20.30	074	20.05	366	19.30	137
20.00	302	20.00	192	21.30	179	21.00	113	20.30	336	20.00	261
20.30	266	20.26	184	22.00	173	21.30	062	21.00	234	20.30	251
21.00	304	21.00	172	22.30	200	22.00	078	21.30	235	21.00	213
21.30	404	21.29	184	23.00	200	22.30	126	22.00	239	21.30	202
22.00	219	22.00	152	23.33	232	23.00	096	22.30	257	22.00	192
22.30	153	22.30	130	24.00	230	23.30	112	23.00	289	22.30	242
23.00	234	23.00	136	00.38	260	24.00	103	23.30	188	23.00	180
23.30	145	23.30	215	01.00	282	00.30	142	24.00	214	23.30	207
24.00	373	24.00	131	01.13	223	01.11	177	00.30	309	24.00	190
00.30	195	00.30	130	01.19	188	01.30	136	01.00	198	00.30	178
01.00	236	01.00	120	01.29	223	02.00	167	01.30	231	01.00	275
01.30	191	01.27	115	02.00	220	02.20	150	02.00	204	01.30	291
01.35	218	01.37	129	02.31	291	02.25	096	02.10	195	02.00	297
01.45	191	01.47	102	02.35	234	02.38	134	02.15	179	02.30	230
02.00	221	01.58	146	03.00	261	03.03	209	02.27	171	03.00	256
02.30	224	02.30	155	03.29	278	03.30	129	03.00	205	03.30	176
03.06	240	03.00	160	03.48	202	04.03	120	03.30	208	04.00	213
03.12	197	03.30	200	03.52	176	04.30	136	04.00	204	04.30	252
03.23	234	03.45	112	04.03	203	04.55	083	04.10	189	05.00	320
04.00	181	03.50	142	04.23	307	05.30	139	04.15	164	05.30	220
04.30	081	04.00	152	05.00	271	06.00	103	04.25	184	06.00	250
04.37	110	04.12	114	05.30	264	06.12	175	05.00	215	06.30	298
05.00	265	04.22	149	05.43	223	06.17	168	05.30	208	07.00	413
05.30	164	04.30	151	05.51	219	06.26	144	05.47	195		
06.00	250	05.00	183	06.03	209	06.58	180	05.52	241		
06.30	281	05.23	088	06.12	263	07.30	170	06.30	181		
07.00	469	05.29	109	06.30	259						
		05.39	141	06.39	224						
		05.49	148								
		06.00	188								
		06.32	197								
		07.00	233								

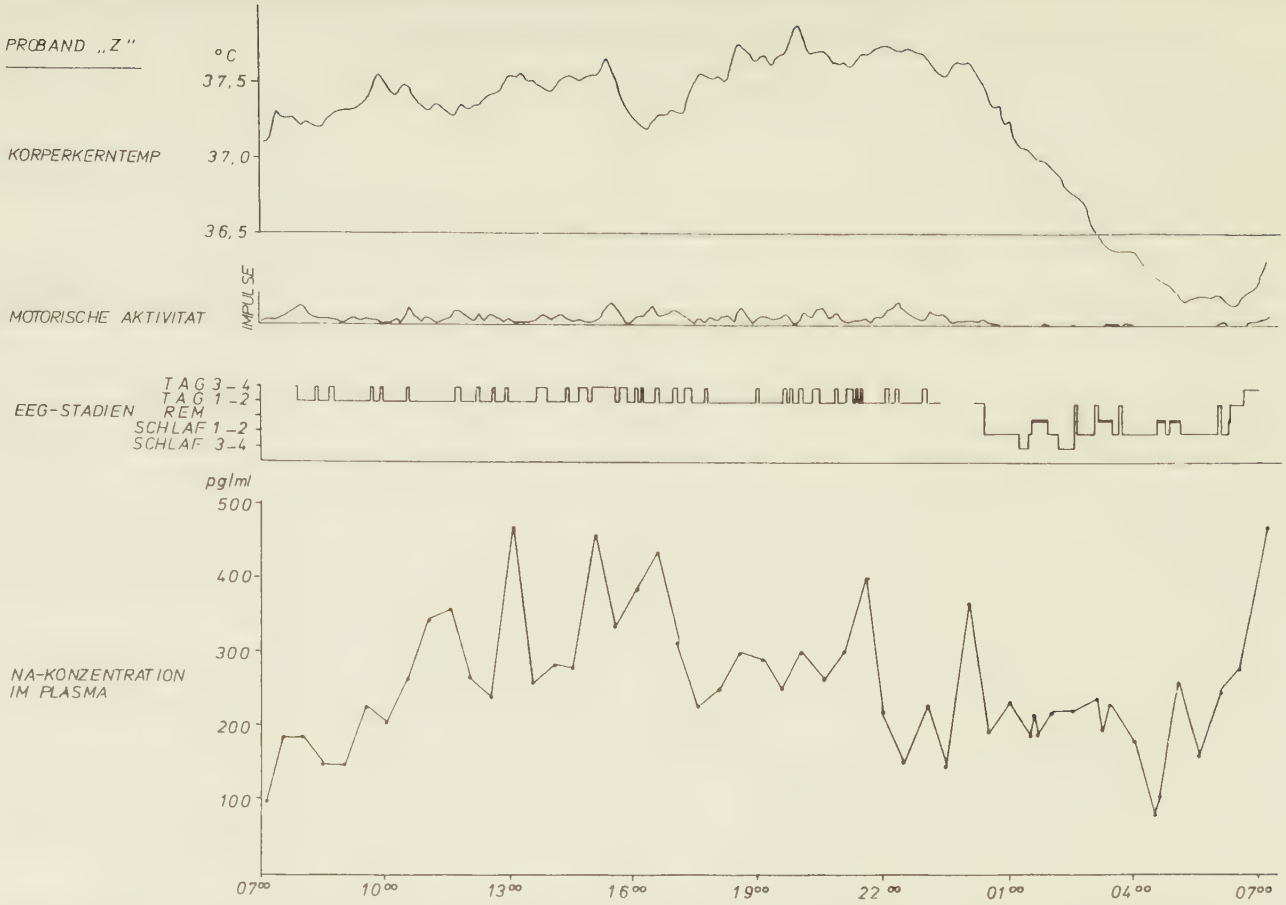

Abbildung : Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität, EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden Z

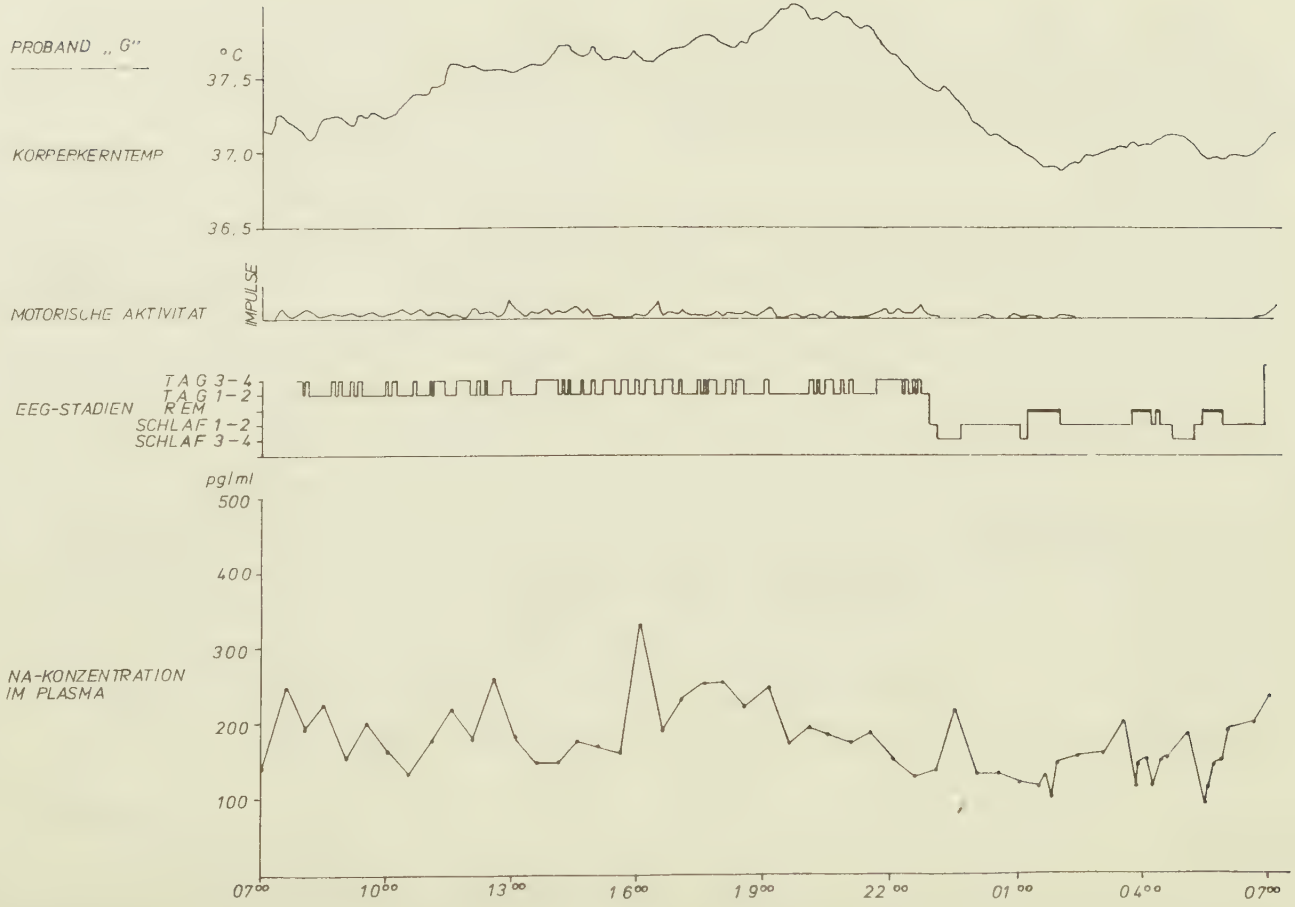

Abbildung 9: Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität, EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden G

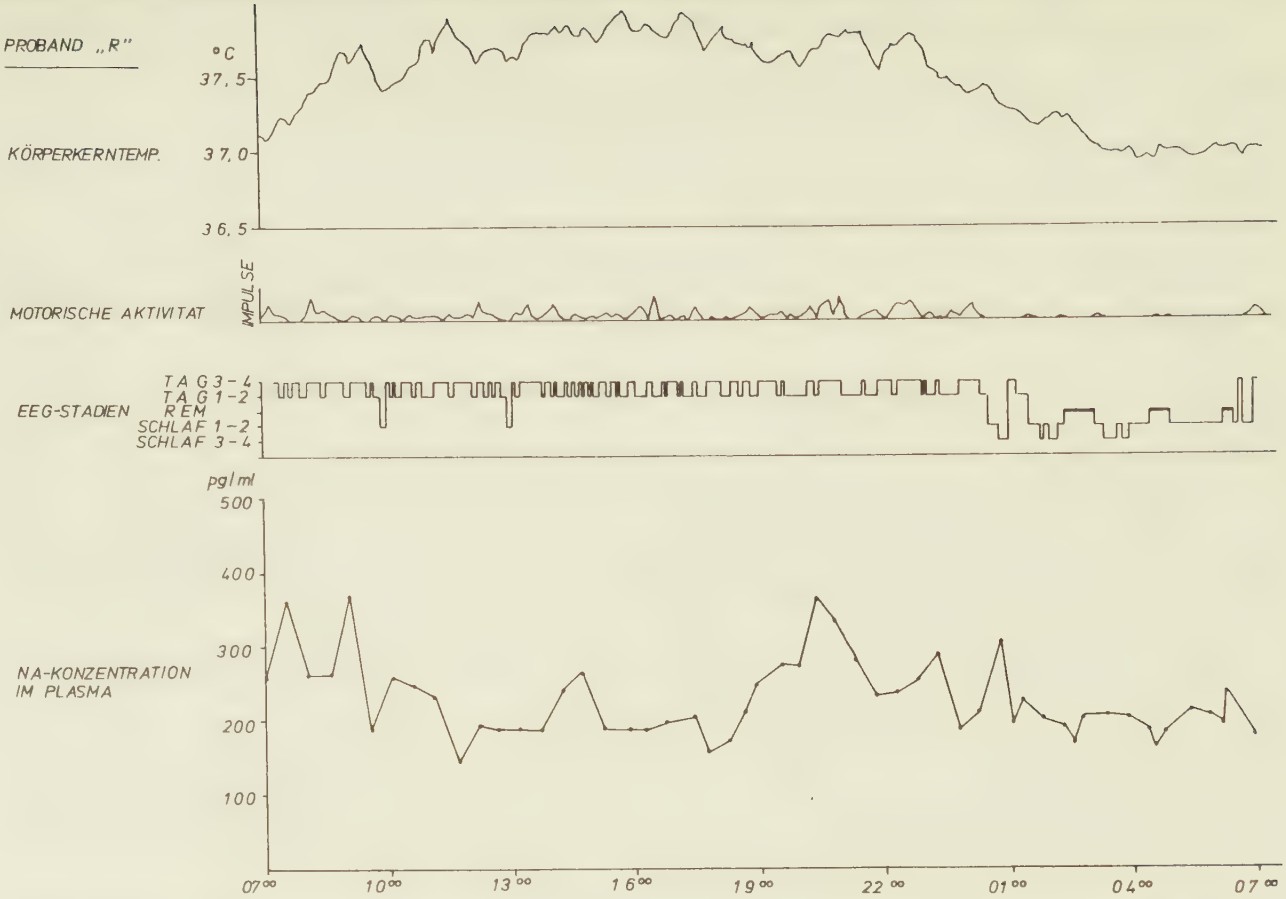

Abbildung 1o: Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität, EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden R

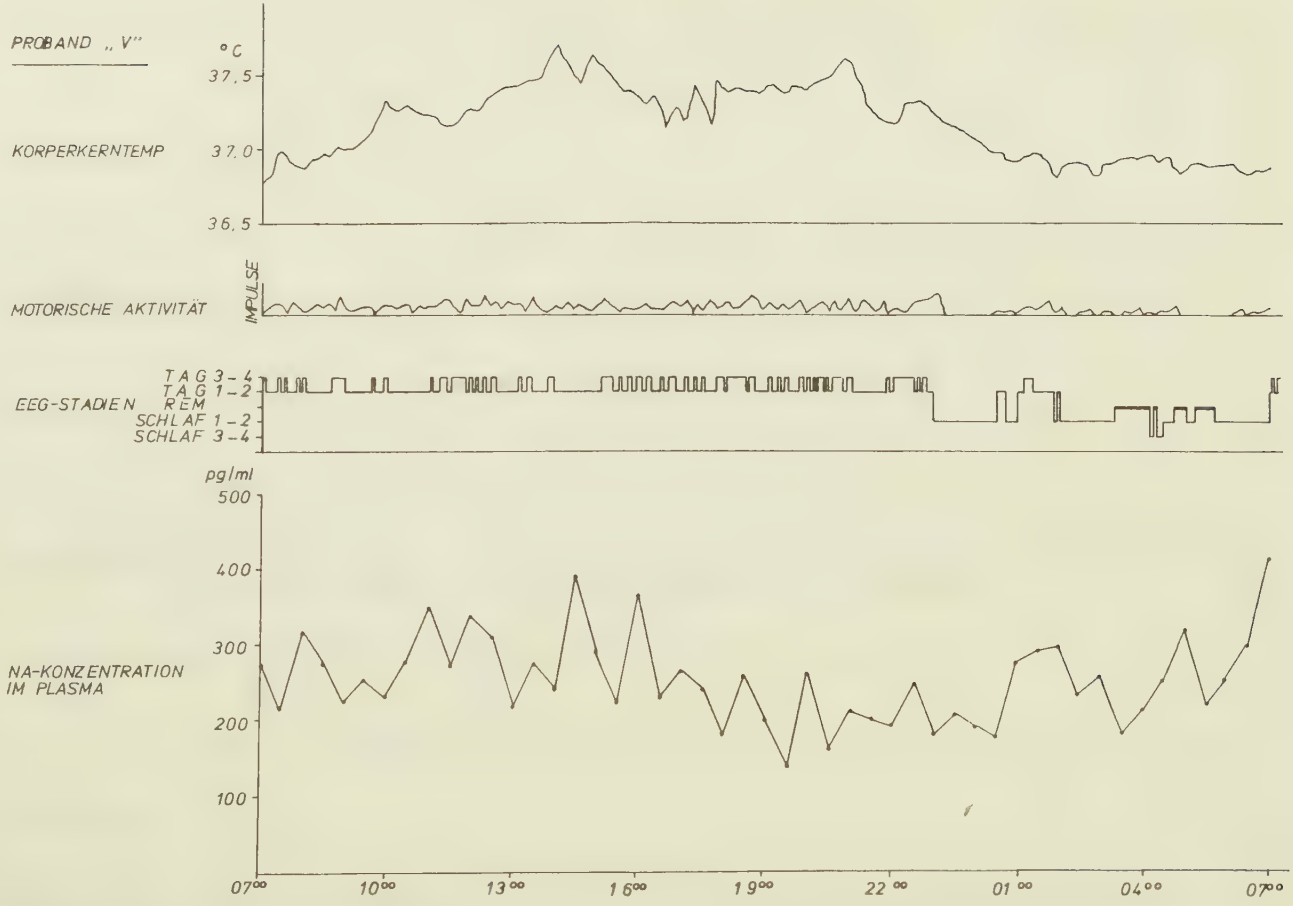

Abbildung 11: Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität, EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden V

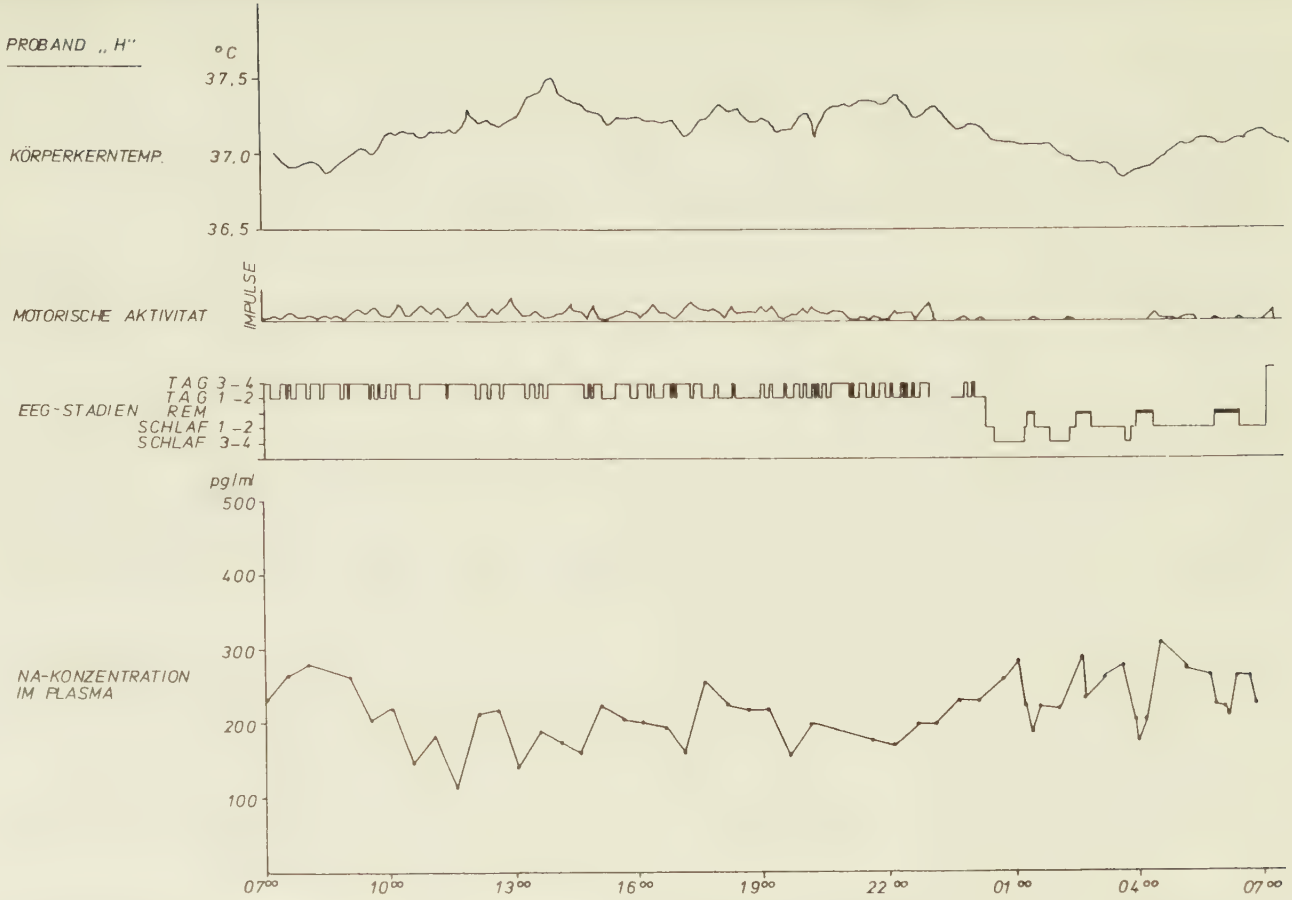

Abbildung 12: Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität, EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden H

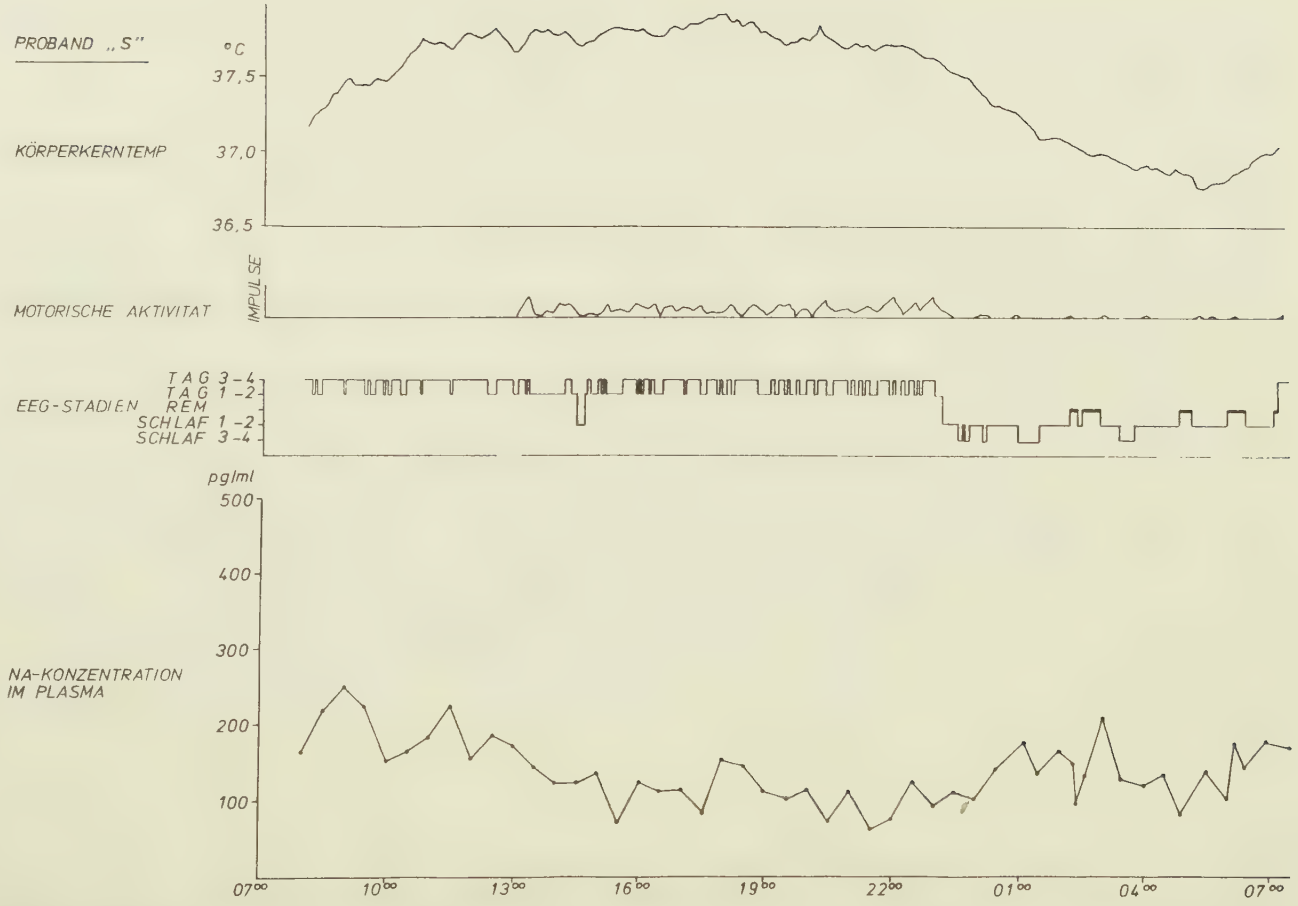

Abbildung 13: Gegenüberstellung: Tagesgänge von Körperkerntemperatur, motorischer Aktivität EEG-Stadien und Plasmanoradrenalin beim Probanden S

Ein signifikant positiver Student-T-Test würde unserer Meinung nach darauf hinweisen, daß die Punkte x_i aus einer anderen Normalverteilung stammen als die Meßpunkte z_i. Die Punkte x_i und z_i wären somit nicht beliebige Meßpunkte eines Plasmanoradrenalin-Tagesprofils, sondern es bestünde ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden. Die Rhythmen mit positivem Student-T-Test sind in Tabelle 13 und 24 unterstrichen. Der Student-T-Test wurde ab einem p von o.o5 als positv erkannt.

Augenfällig in Tabelle 13 ist, daß die Werte für $\bar{x} - \bar{z}$ größer werden, je länger das geprüfte Zeitintervall wird. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß sich bei einem "kurzen" Rhythmus viele Meßpunkte, bei einem "langen" jedoch wenige ergeben. Eine Differenz $\bar{x} - \bar{z}$ ist also bei den kürzeren geprüften Wellenlängen schwerer zu wichten als bei den längeren. Tabelle 14 zeigt die Werte der Tabelle 13 in trendlinienbereinigter Form. Die Zahlenwerte für $\bar{x} - \bar{z}$ wurden in eine prozentuale Abweichung ($D_{\%}$) von der Trendlinie, für jeden Probanden isoliert, umgewandelt. Dabei verschoben sich auch manche Rangplätze. Insgesamt erscheint nun nicht mehr der 12o-Minuten-Rhythmus sondern der 75-Minuten-Rhythmus der wahrscheinlichste zu sein. Die $D_{\%}$ mit positivem Student-T-Test sind wiederum wie in Tabelle 13 unterstrichen.

Die in dieser Tabelle 14 mit dem Rangplatz 2o belegten Zeitintervalle entsprechen nun den tatsächlichen dominieren-

den Plasmanoradrenalin-Rhythmen wie sie in Tabelle 15 nochmals einzeln hervorgehoben sind. Nur einer dieser errechneten dominierenden Noradrenalinrhythmen (bei Proband Z) könnte theoretisch durch den 3o-minütigen Blutentnahmecyclus induziert worden sein. Alle anderen dominierenden Rhythmen sind durch 3o Minuten nicht teilbar.

Abbildung 14 bis 19 zeigen die trenlinienbereinigten Ergebnisse. Auf der Abszisse der Abbildungen sind die Zeitabstände aufgetragen, deren "Rhythmik" untersucht wurde. Die Ordinate zeigt - in Prozent-Abweichung von der Trendlinie - die jeweils größte Differenz $\bar{x} - \bar{z}$. Je höher dieser Prozentsatz, desto wahrscheinlicher ist es, daß der geprüfte Zeitabstand dem tatsächlichen Kurvenrhythmus entspricht. In Tabelle 15 sind die größten, positiven Trendlinienabweichungen zusammengefaßt. Es ergibt sich hier durchaus kein einheitliches Bild. Jeder Proband scheint "seinen" Rhythmus zu besitzen.

Abbildung 2o verdeutlicht - wiederum in Rangplätzen ausgedrückt - die Rangsummenplätze der einzelnen getesteten Zeitintervalle aus der trendlinienbereinigten Tabelle 14. Sie bildet mit anderen Worten die Mittelwertskurve von Abbildungen 14 - 19. Man kann aus ihr unmittelbar ablesen, welcher Rhythmus bei unseren sechs Probanden am stärksten vertreten war. 75- und 12o-Minuten-Rhythmus scheinen hier am deutlichsten hervorzutreten. Zwischen den Rhythmus-

Tabelle 13: Maximale Differenz von $\bar{X}$-$\bar{Z}$ bei den verschiedenen getesteten λ .

	Prob.V		Prob.G		Prob.H		Prob.R		Prob.Z		Prob.S		
Min.	D_{max}	RP	D_{max}	RP	D_{max}	RP	D_{max}	RP	D_{max}	RP	D_{max}	RP	S_{RP}
5o	13,7	o6	o8,4	o4	o7,8	o4	o1,9	o1	16,9	o5	o7,5	o6	26
55	12,5	o3	12,3	o8	13,3	o9	o9,2	o6	15,9	o4	o4,7	o2	32
6o	22,1	1o	o3,9	o1	o6,1	o2	o7,5	o5	42,1	18	o6,3	o3	39
65	o6,4	o1	14,9	12	14,4	13	o5,1	o3	15,5	o3	o7,5	o5	37
7o	15,8	o7	1o,9	o6	1o,8	o7	o9,5	o7	11,3	o2	o8,1	o7	36
75	27,6	17	18,o	17	19,7	19	o4,8	o2	33,6	13	12,9	13	81
8o	26,o	16	o5,3	o2	o9,5	o6	o6,7	o4	27,6	1o	o4,4	o1	39
85	o7,2	o2	17,4	16	14,2	12	27,9	2o	o3,9	o1	o8,9	o9	6o
9o	23,3	12	17,o	15	o8,2	o5	15,5	o9	22,7	o7	o7,4	o4	52
95	24,1	13	25,5	2o	o6,4	o3	19,3	14	37,9	16	o8,8	o8	74
1oo	16,9	o8	1o,9	o7	14,o	11	25,2	18	37,5	15	11,o	11	7o
1o5	25,5	15	23,9	19	o5,4	o1	17,o	1o	49,9	19	11,2	12	76
11o	19,8	o9	2o,3	18	16,8	16	17,5	11	39,o	17	14,o	16	87
115	13,5	o5	12,8	o9	15,7	15	24,6	16	19,7	o6	13,3	14	65
12o	37,1	19	o9,3	o5	13,4	1o	26,5	19	53,8	2o	21,4	2o	93
125	57,9	2o	13,4	11	21,8	2o	21,6	15	31,1	12	1o,7	1o	83
13o	24,7	14	o8,1	o3	15,1	14	24,7	17	29,7	11	13,7	15	74
135	23,3	11	15,8	14	12,6	o8	18,8	13	35,3	14	2o,8	19	79
14o	28,1	18	15,5	13	18,o	18	13,7	o8	26,6	o8	2o,5	18	83
145	12,9	o4	13,2	1o	17,5	17	17,8	12	27,4	o9	14,7	17	69

D_{max} = Maximale Differenz $\bar{X}$-$\bar{Z}$ pro getestete Wellenlänge und Proband

RP = Rangplatz

S_{RP} = Rangsummenplatz

Für die unterstrichenen D_{max} ist der Student-T-Test für abhängige Variable signifikant.

Tabelle 14: Maximale Differenz von $\bar{X}$-$\bar{Z}$ dargestellt in prozentualer Abweichung von der Trendlinie (=Trendlinienbereinigung)

	Prob.V		Prob.G		Prob.H		Prob.R		Prob.Z		Prob.S		
Min.	$D_{\%}$	RP	$D_{\%}$	RP	$D_{\%}$	RP	$D_{\%}$	RP	$D_{\%}$	RP	$D_{\%}$	RP	S_{RP}
5o	-o1	1o	-18	o5	-14	o6	-67	o1	-o4	1o	+31	18	5o
55	-12	o6	+1[illegible]	13	+42	17	+47	17	-13	o7	-23	o3	[illegible]
6o	+5o	16	-64	o1	-37	o3	+1o	11	+122	2o	-o3	o2	59
65	-58	o2	+36	14	+14	18	-31	o5	-22	o6	+o8	13	58
7o	-o1	o9	-o3	1o	+o5	1o	+17	13	-45	o2	+1o	14	[illegible]
75	+68	19	+57	18	+86	2o	-46	o3	+58	17	+65	2o	97
8o	+52	17	-55	o2	-13	o7	-3o	o6	+25	13	-47	o1	46
85	-59	o1	+46	16	+26	15	+166	2o	-83	o1	+o1	1o	63
9o	+27	15	+39	15	-29	o4	+35	14	-o5	o9	-22	o4	61
95	+27	14	+1o4	2o	-47	o2	+55	18	+53	16	-12	o6	76
1oo	-15	o5	-15	o7	+14	12	+[illegible]5	19	+46	15	+o3	11	69
1o5	+24	13	+83	19	-58	o1	+14	12	+87	19	-o1	o9	73
11o	-o7	o8	+52	17	+28	16	+o8	1o	+4o	14	+16	15	[illegible]o
115	-29	o4	-o6	o8	-16	14	+39	16	-32	o3	+o3	12	57
12o	+62	18	-3o	o4	-o4	o8	+38	15	+79	18	+56	19	82
125	+144	2o	-o6	o9	+52	19	+o3	o8	-o1	11	-27	o2	69
13o	+o1	11	-45	o3	+o2	o9	+o8	o9	-o[illegible]	o8	-12	o7	47
135	-o9	o7	+o6	12	-17	o5	-25	o7	+o5	12	+26	17	6o
14o	+o6	12	+o2	11	+15	13	-5o	o2	-24	o5	+17	16	59
145	-53	o3	-16	o6	+o8	11	-4o	o4	-25	o4	-21	o5	33

$D_{\%}$ = Maximale Differenz $\bar{X}$-$\bar{Z}$ pro getestete Wellenlänge und Proband in prozentualer Abweichung von der Trendlinie

RP = Rangplatz

S_{RP} = Rangsummenplatz

Für die unterstrichenen $D_{\%}$ ist der Student-T-Test für abhängige Variable (Maxima gegen Minima wie bei Tabelle 13) signigikant.

Diagrammen (Abbildungen 14 - 19) der einzelnen Probanden scheinen keine (durch den Versuchsaufbau eventuell induzierten oder vom nämlichen physiolgischen Mechanismus bestimmten Abhängigkeiten zu bestehen. Nur in einem Fall (Proband V und Z) sind Spearman - und Pearson - Korrelationskoeffizienten signifikant ($R_{Pearson}$ = + o.536; T = 2.58 d. h. signifikant mit 95% Sicherheit; $R_{Spearman}$ = + o.639; T = 3.52)

Tabelle 15: Dominierende Noradrenalinrhythmen

Proband:	Max. $D_{\%}$ bei:
V	125 Min.
G	95 Min.
R	85 Min.
S	85 Min.
H	75 Min.
Z	6o Min.

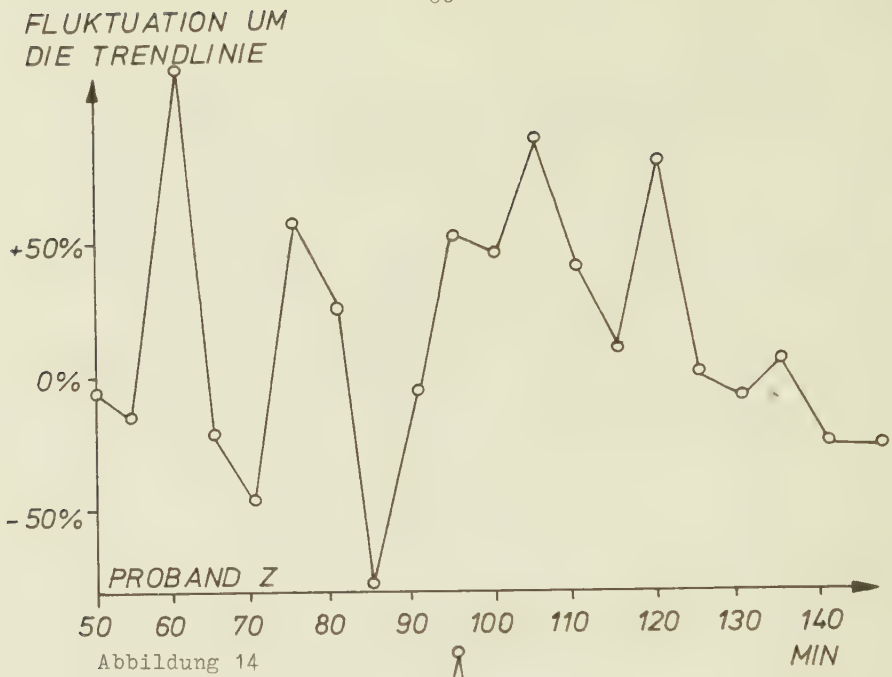

Abbildung 14

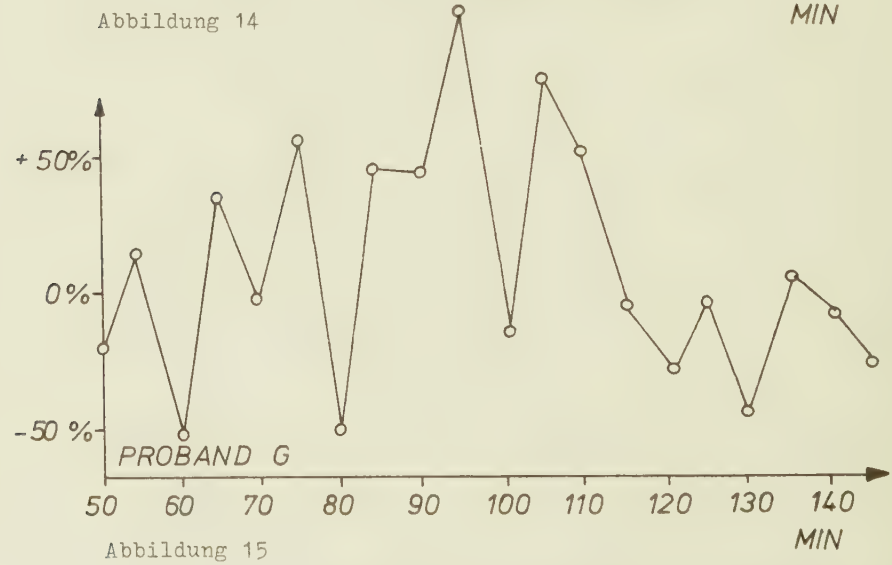

Abbildung 15

Abbildungen 14 und 15: Trendlinienbereinigte Rhythmusprofile der Probanden Z und G

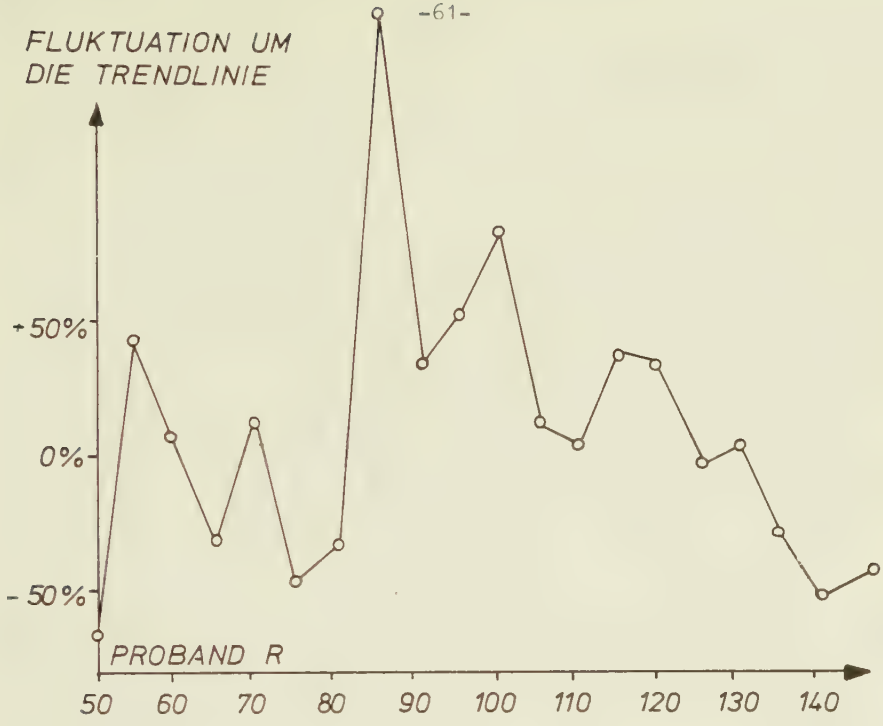

Abbildung 16

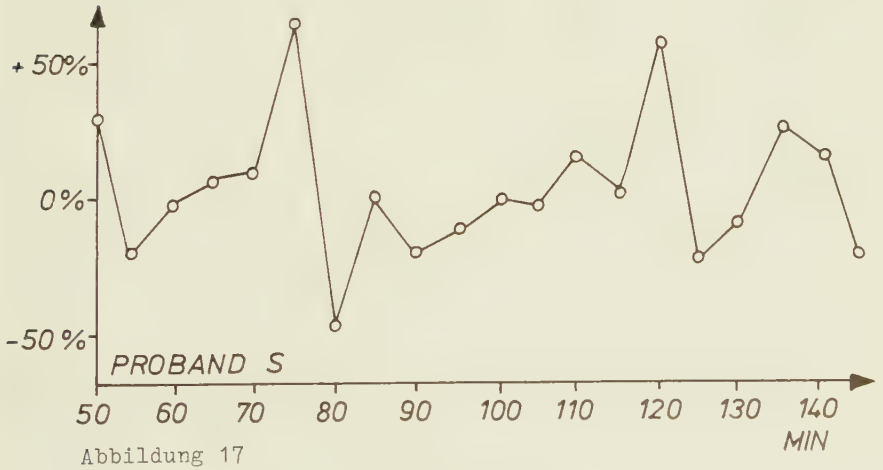

Abbildung 17

Abbildungen 16 und 17: Trendlinienbereinigte Rhythmusprofile der Probanden R und S

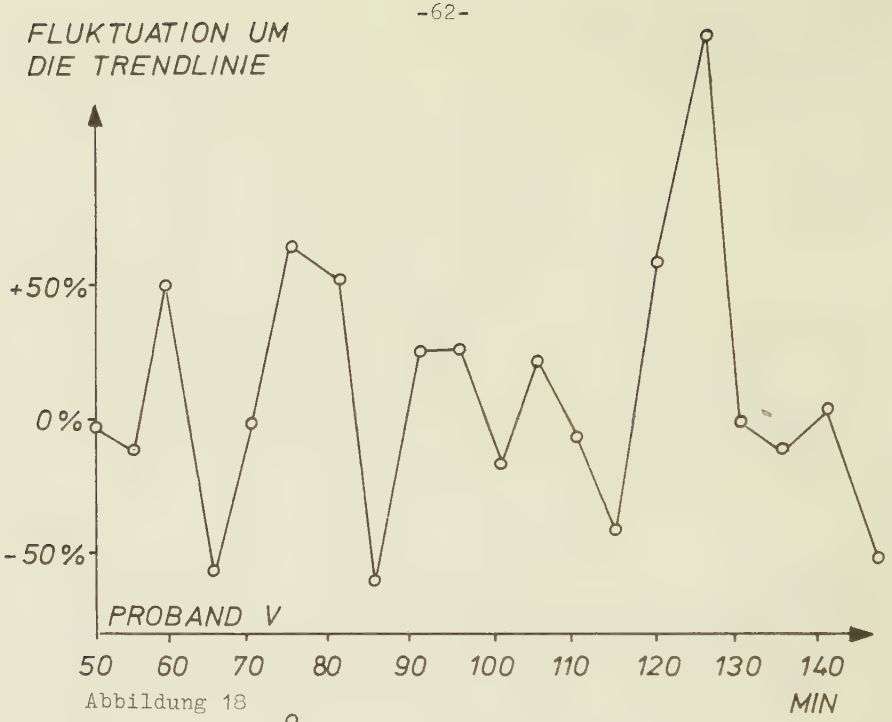

Abbildung 18

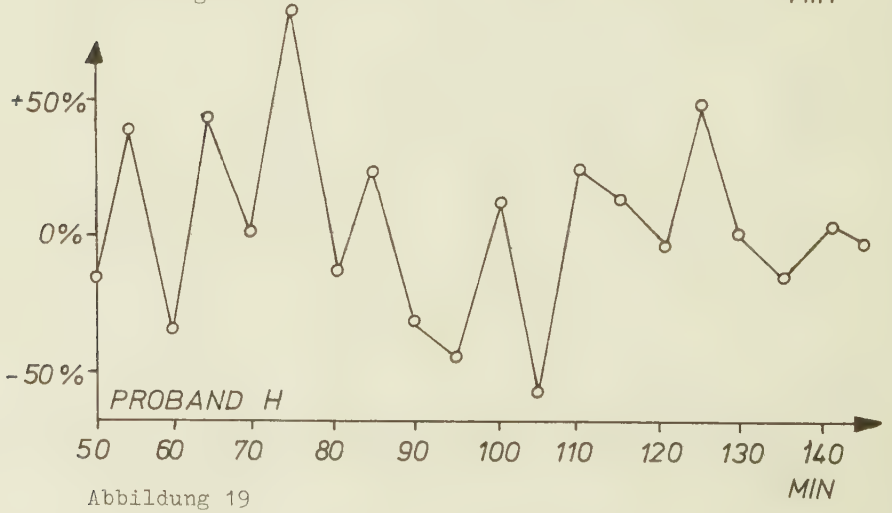

Abbildung 19

Abbildungen 18 und 19: Trendlinienbereinigte Rhythmusprofile der Probanden V und H

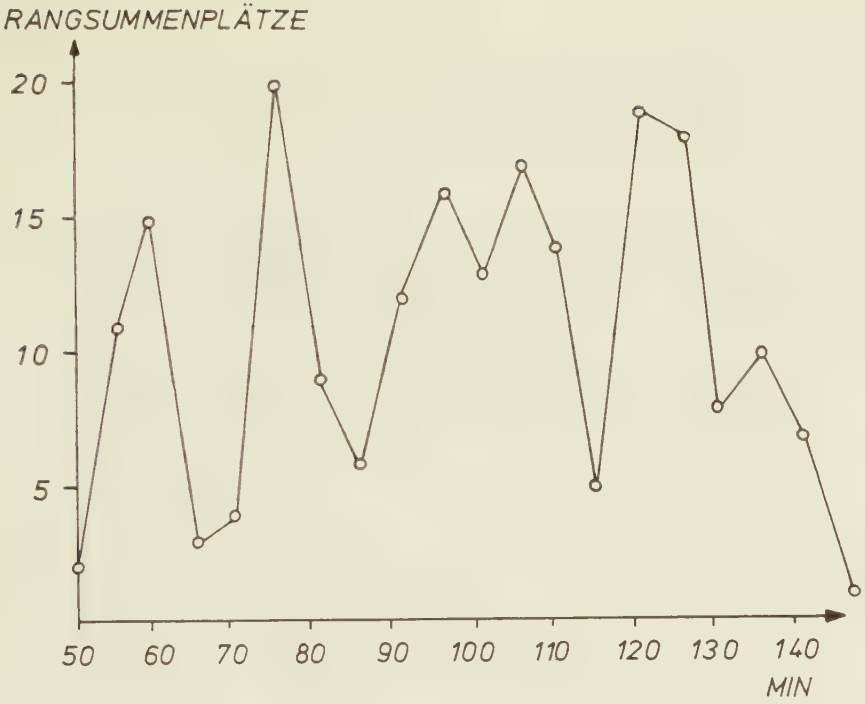

Abbildung 2o: Trendlinienbereinigte, mittlere Rhythmen über alle Probanden, dargestellt in Rangplätzen

II. Statistische Berechnung der ultradianen Rhythmik im Plasmanoradrenalin.

Unser Rechenprogramm tastete die einzelnen Plasmanoradrenalin-Profile ab und ermittelte den wahrscheinlichsten Rhythmus für jeden Probanden. Als wahrscheinlichster Rhythmus wurde bei jedem Probanden derjenige angenommen, bei dem sich die größte Differenz Mittelwert Maxima - Mittelwert Minima ($\bar{x} - \bar{z}$) ergab. Tabelle 13 zeigt die maximalen Differenzen $\bar{x} - \bar{z}$ ($D_{max.}$) für jeden getesteten Rhythmus (von 5o Minuten bis 145 Minuten, in Fünf-Minuten-Intervallen) bei allen Probanden. Für weitere statistische Tests und um den dominierenden Rhythmus leichter aufzufinden, wurden die maximalen Differenzen ($D_{max.}$) für jeden Probanden mit Rangplätzen (RP) von 1-2o bezeichnet. Bei Rangplatz 2o befindet sich der wahrscheinlichste Plasmanoradrenalin-Rhythmus des Probanden. Um eine Übersicht für alle Probanden herzustellen, summierten wir die Rangplätze pro getestetem Rhythmusintervall über alle Probanden zu Rangsummenplätzen (S_{RP}). Das Zeitintervall mit dem höchsten Rangsummenplatz tritt im Mittel als einer der am stärksten dominierenden Rhythmen auf.

Mit den Student-T-Test für abhängige Variable prüften wir jeweils ab Rangplatz 13 aufwärts die von dem Rhythmus-Rechenprogramm als Maxima angenommenen Punkte gegen die Minima.

III. Berrechnung der Korrelation zwischen den einzelnen Parametern

1. Plasmanoradrenalin und Aktivität

a) Plasmanoradrenalin und polygraphische EEG-Stadien

Zur Auswertung faßten wir, um die Ergebnisse graphisch darstellen zu können, die von Rechtschaffen und Kales definierten fünf Schlaf- und vier Wachstadien folgendermaßen zusammen:
Die Wach- und Schlafstadien 1 und 2 wurden ebenso wie die Wach- und Schlafstadien 3 und 4 in jeweils eine Stadiengruppe zusammengelegt. Einschließlich dem REM-Schlafstadium ergeben sich somit nur noch fünf Stadienunterteilungen, nämlich zwei Wach-, zwei Schlaf- und ein REM-Stadium. Ein Stadium wurde nur gewertet, wenn es mindestens zwei Minuten (= 4 EEG-Buchseiten) andauerte. Wir berechneten den Korrelationskoeffizienten Aktivität/Plasmanoradrenalin nur aus den Daten der Wach-Zeit, da der Proband nachts in seiner Bewegungsfreiheit durch den Blutentnahmeschlauch und die Anbringung der EEG-Elektroden an der Feststation - zur Monitorüberwachung - eingeschränkt war. Zwar hemmten die Blutentnahmen tagsüber den Patienten ebenfalls in seiner Aktivität, doch diese Behinderung war zum einen unvermeidbar und zum anderen weniger einschneidend.

Zu jedem Plasmanoradrenalin-Wert ermittelten wir eine mittlere Aktivität aus der Ableitung, beginnend im zeitlichen Mittel zwischen letzter und aktueller Plasmanoradrenalin-Bestimmung bis zum zeitlichen Mittel zwischen aktueller und folgender Plasmanoradrenalinbestimmung. Die Ergebnisse dieser Korrelation Plasmanoradrenalin/mittlere polygraphische EEG-Aktivität können aus Tabelle 16 entnommen werden. Bei zwei Probanden ergab sich eine leicht positive, bei vier Probanden eine leicht negative - in nur einem Fall jedoch eine signifikante Korrelation (Proband Z p=o.o43). Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen vorerst noch keine Rückschlüsse zu. Im allgemeinen scheint es jedoch gelungen zu sein, das Plasmanoradrenalin-Profil unbeeinflußt von der groben Körpermotorik darzustellen.

b) Plasmanoradrenalin und Aktographstadien

Für die Korrelation Plasmanoradrenalin/Aktographstadien gilt im Prinzip das unter a) die motorische Aktivität betreffend Gesagte. Da der Aktograph alle acht Minuten 32 Sekunden eine Aktivitäts-Maßzahl von o - 15 ausdruckte, ergab sich auch hier die Notwendigkeit die Mittelwerte zu den Plasmanoradrenalin-Werten zu bilden. Die Korrelationskoeffizienten Plasmanoradrenalin/mittlere Aktographstadien gehen im Detail aus Tabelle 16 hervor. Vier Probanden

zeigten überhaupt keine (Z, H, R, V), zwei Probanden eine gering negative (S, G) Korrelation.

2. Noradrenalin und Körperkerntemperatur

Auch bei der Bestimmung der Korrelationskoeffizienten Plasmanoradrenalin/Körperkerntemperatur benutzten wir als Berechnungsgrundlage für die Körperkerntemperatur die mittlere Temperatur vom zeitlichen Mittel zwischen letztem und aktuellen Plasmanoradrenalin-Wert zum zeitlichen Mittel zwischem aktuellen und folgendem Plasmanoradrenalin-Wert. Es ergab sich wiederum kein einheitliches Bild bei unseren Probanden. Zweimal errechnete sich ein signifikant positiver Korrelationskoeffizient (Probanden Z, G), einmal ein signifikant negativer (Proband H).

3. Körperkerntemperatur und Aktivität

a) Körperkerntemperatur und polygraphische EEG-Stadien

Wir berechneten jeweils die mittlere Körperkerntemperatur und die mittlere polygraphische EEG-Aktivität und korrelierten diese Datenpaare in üblicher Weise zur Berechnung eines Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizienten nach Pearson. Die Mittelwerte hierfür errechneten wir aus den Daten von jeweils 3o Minuten. Bei keinem Probanden ergab sich ein signifikanter Korrelationskoeffizient.

b) Körperkerntemperatur und Aktographstadien

Für den Korrelationskoeffizienten Körperkerntemperatur/ Aktographstadien gilt sinnesgemäß wiederum das unter 3a Gesagte.Von anderen Untersuchern wurde kein direkter Zusammenhang zwischen der Körperkerntemperatur und der Bewegungshäufigkeit während der Nacht gefunden (66). Für den Tag konnten wir - zumindest unter unseren Versuchsbedingungen - diese Ergebnisse bestätigen. Es ergab sich in keinem Falle eine deutliche Korrelation Temperatur/Aktograph, wenngleich die Tendenz eher einen positiven Korrelationskoeffizienten erkennen läßt, was auch den Befunden von Ken-ichi-Honma (57,58) entspricht.

4. Vergleich der Aktivitätsmessung mittels Aktograph und polygraphischer EEG-Ableitung

Nicht zuletzt hatten wir großes Interesse festzustellen, ob die technisch sehr aufwendige telemetrische Ableitung von EEG - EOG - EMG nach Rechtschaffen und Kales während der Wach-Zeiten durch einen einfachen Aktographen, der sogar differenzierte Werte liefert (o-14) ersetzt werden könnte. Um zumindest einen Anfang in dieser Richtung zu machen prüften wir in wieweit Aktograph und EEG-Stadien übereinstimmten.

In fünf Fällen errechneten wir einen positiven Korrelationskoeffizienten, der jedoch nur in einem Fall signifikant war (Proband R).

Tabelle 16: Lineare Korrelationskoeffizienten.
Tabellen-T bei n=3o, zweiseitigem Test und 95% Sicherheit = 2,o42;
d. h. für ein T größer 2,o42 ist die Korrelation signifikant.
P = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Korrelation:	Temperatur Aktograph	Temperatur EEG	Temperatur NA	EEG NA	Aktograph NA	Aktograph EEG
Proband Z :	+ o,o842	+ o,163	+ o,3o7	+ o,36	+ o,o4	+ o,18
T-Wert :	+ o,455	+ o,889	+ 2,139	+ 2,119	+ o,229	+ o,997
P :			o,o38	o,o43		
Proband G :	- o,218	+ o,o46	+ o,385	- o,14	- o,28	+ o,15
T-Wert :	- 1,184	+ o,244	+ 2,798	- o,777	- 1,562	+ o,8o2
P :			o,oo7			
Proband H :	+ o,o557	- o,237	- o,527	- o,21	- o,116	+ o,13
T-Wert :	+ o,3o1	-1,314	- 4,2	- 1,15	- o,631	+ o,689
P			o,ooo1			
Proband S :	+ o,2699	- o,136	- o,1241	+ o,31	- o,392	- o,29
T-Wert :	+ 1,48	- o,729	- o,829	+ 1,72	- 1,86	- 1,612
P						
Proband R :	+ o,o823	+ o,o29	+ o,o186	- o,14	- o,o8	+ o,47
T-Wert :	+ o,467	+ o,1645	+ o,125	- o,827	- o,497	+ 3,13
P :						o,oo36
Proband V :	+ o,o32	+ o,238	- o,o6	- o,16	- o,oo2	+ o,25
T-Wert :	+ o,174	+ 1,272	- o,4o5	- o,o84	- o,o1	+ 1,347
P :						
$\bar{X}$:	+ o,o51	+ o,172	- o,ooo08	+ o,oo3	- o,138	+ o,148

E DISKUSSION

Im Zentrum unserer Untersuchungen stand die Frage, wie ein 24-Stunden-Plasmanoradrenalin-Profil beim Menschen "aussieht". Versuche in dieser Richtung wurden bisher von Levin et al., Sauerbier, Ziegler und Bühler unternommen (23, 74, 92, 1o2). Die Mehrzahl aller früheren Arbeiten bezogen sich auf die Katecholamin-Metaboliten im Urin (62, 98, 99). Åkerstedt wies 1978 auf die Existenz einer circadianen Rhythmik des MHPG hin (99).

Ein vollständiges, möglichst "normales" 24-Stunden-Plasmanoradrenalin-Profil beim Menschen darzustellen, ist uns gelungen. Besondere Beachtung verdient hier die Tatsache, daß unsere Profile jeweils an einem Probanden gewonnen wurden. Die große individuelle Streubreite in den mittleren Plasmanoradrenalinspiegeln bei unseren Versuchen steht im Gegensatz zu den Befunden zu Benedikt et al. (15) an Mäusen. Wir konnten jedoch, zumindest in der Tendenz, eine positive Korrelation zwischen mittlerem Plasmanoradrenalin-Spiegel und Plasmanoradrenalin-Schwankungen feststellen. Je höher der mittlere Plasmanoradrenalin-Spiegel eines Probanden ist, desto stärkeren Schwankungen scheint er zu unterliegen. Dieses Phänomen könnte dadurch erklärt werden, daß man eine praesynaptische Hemmung für Plasmanoradrenalin postuliert.

Rhythmik

Die Körperkerntemperatur und die Aktivität der Probanden zeigten das bekannte circadiane Muster (8, 14, 45, 46, 49 58, 59, 6o, 69, 78, 1o1). Für Plasmanoradrenalin läßt sich aus unseren Ergebnissen eine circadiane Rhythmik nicht ableiten. Dies steht im Einklang mit den Versuchen von Benedikt (15) und Bühler (23), die in Tierversuchen ebenfalls keinen circadianen Plasmanoradrenalin-Rhythmus nachweisen konnten, während andere Autoren (49, 77, 86, 9o) bei verschiedenen Tierspezies einen eindeutigen Noradrenalinrhythmus aufzuzeigen vermochten.

Einen deutlichen circadianen Rhythmus beim Menschen mit Plasmanoradrenalin-Abfall während der Nacht beschreibt Thurton (98). Die gleiche Rhythmik fanden von Euler (35), Ziegler (1o3) und Aschoff (11) bei der Ausscheidung der Katecholaminmetabolite. Åkerstedt (2) und Fröberg (43) beschrieben einen deutlichen circadianen Rhythmus bei der Katecholaminausscheidung für Adrenalin, nicht jedoch für Noradrenalin. Die Untersuchungen von Sauerbier (92) brachten die nämlichen Ergebnisse bei den Katecholaminspiegeln im Plasma beim Menschen. Wir konnten bei fünf unserer Probanden lediglich ein sehr leichtes Absinken der mittleren Plasmanoradrenalin-Werte gegen Versuchsende konstatieren. Dies könnte als Gewöhnungseffekt gedeutet werden, denn trotz Adaptationsnacht dürfte der Beginn der Blutentnahme für die Probanden mit mehr Streß und somit

höheren Katecholaminspiegeln verbunden gewesen sein als das Versuchsende. Maxima und Minima der Plasmanoradrenalin-Profile zeigen keine Häufung zu bestimmten Tageszeiten.

Einen ultradianen Rhythmus konnten wir für jeden Probanden bestimmen. Zwar errechneten wir für die einzelnen Probanden sehr unterschieldiche dominierende Plasmanoradrenalin-Rhythmen, von 6o-125 Minuten, der Mittelwert (86Minuten) liegt jedoch in dem von Levin (74) abgesteckten Bereich von 75-188 Minuten. Im Gegensatz jedoch zu Levin der seine Versuchspersonen in eine Morgen- und eine Nachmittagsgruppe aufteilte, können wir zum ersten Mal 24-Stunden-Plasmanoradrenalin-Profile, die jeweils an einem Probanden gewonnen wurden, vorstellen. Gerade die große Streubreite sowohl der Orginal-Plasmanoradrenalin-Werte als auch der dominierenden Rhythmen bringt die Notwendigkeit mit sich, das Profil eines Probanden über längere Zeit, anstatt viele kürzere Profile zu betrachten. Die individuellen Unterschiede in der Noradrenalin-Freisetzung sind erheblich. Proband Z zum Beispiel zeigt die höchsten Plasmanoradrenalin-Werte und auch die stärksten Schwankungen. Der mittlere Plasmanoradrenalinwert von Proband S beträgt praktisch nur die Hälfte.

Die Tatsache, daß wir bei der Suche nach dem dominierenden Plasmanoradrenalin-Rhythmus den Student-T-Test für abhängige Variable herzogen, die Maxima gegen die Minima zu testen, um so eine größere Sicherheit zu erreichen,

sollte nicht überbewertet werden. Wir haben diesen Test als Hinweis jedoch nicht als Beweis aufgefaßt. Die größere Aussagekraft liegt unseren Erachtens bei den vom Rechenprogramm ermittelten dominierenden Rhythmen. In Fünf unserer sechs Fälle ist der Student-T-Test bei den dominierenden Rhythmen signifikant. Nur beim Probanden S ließ sich keine Signifikanz ermitteln.

Korrelationen

Der Versuch die Plasmanoradrenalin-Tagesprofile in Beziehung zu setzen mit der Körperkerntemperatur, der motorischen Aktivität, der Ableitung nach Rechtschaffen und Kales brachte kein deutliches Ergebnis. Die Einzelergebnisse widersprechen sich zu sehr um hier eine Aussage machen zu können. In den meisten Fällen ist der Korrelationskoeffizient nahe Null. In der Relation Noradrenalin - Aktivität bestätigte die fehlende Signifikanz den Versuchsaufbau und die Methode der Blutentnahme. Das heißt wir haben durch die 1o-minütige Ruhepause vor jeder Blutentnahme immer wieder den Basis-Plasmanoradrenalin-Spiegel erreicht und nicht - durch die verschiedenen Tätigkeiten der Probanden - verzerrte Werte erhalten. Die Tendenz zu einer negativen Korrelation zwischen Noradrenalin und Aktivität ("Behavioral arousal") wie sie Levin (74) konstatiert, kann bei unseren Daten aus den fünf negativen Korrelationskoeffizienten zwischen Noradrenalin-Wert und Aktograph-Maßzahl entnommen

werden. 1978 konnte Levin (73) bei der Untersuchung ultradianer Rhytmen in den Plasmanoradrenalin-Profilen von Rhesus-Affen keine Korrelation zwischen den Plasmanoradrenalin-Spiegeln und der Aktivität feststellen. Franko-Morselli und Fröberg fanden ebenfalls weder zwischen Plasmanoradrenalin und Körperkerntemperatur noch zwischen Plasmanoradrenalin und Aktivität eine signifikante Korrelation (42, 43).

Auch zwischen den anderen gemessenen Parametern ergaben sich kaum Signifikanzen. Besonders interessant ist dies im Vergleich polygraphische Ableitung nach Rechtschaffen und Kales / Aktograph DE 101. Beide Methoden messen eine unterschiedliche Art von Aktivität. Während die polygraphische Ableitung nach Rechtschaffen und Kales sehr feine Abstufungen in den Bereichen geringer Aktivität (Wachsein, Aufmerksamkeit, Ruhen) wiederzugeben in der Lage ist, werden vom am Handgelenk befestigten Aktographen die deutlicheren Formen von Aktivität (Gestikulieren, Gehen, Bewegen) differenziert. Daraus ist verständlich, daß zwar im Allgemeinen ein positiver Korrelations-Koeffizient vorherrscht (bei fün Probanden), jedoch dieser nur im Falle des Probanden R signifikant ist.

Im übrigen errechneten wir nur vereinzelt signifikante, positive Korrelationskoeffizienten, zum Beispiel im Verhältnis Temperatur / Plasmanoradrenalin bei den Probanden Z und G. Diesen Signifikanzen steht ein negativer, signifikanter

Korrelationskoeffizient beim Probanden H gegenüber. Geht man von den Befunden von Henane (55) aus, so müßte sich wohl eine negative Signifikanz zwischen Körperkerntemperatur und Noradrenalin ergeben. Auch von anderen Untersuchern wird den Katecholaminen eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Körperkerntemperatur zuerkannt (3, 4,18,22, 28, 3o, 36, 37, 38, 39, 4o, 41, 44, 45, 79, 8o, 97, 1oo). Unsere Ergebnisse lassen hier keinen Schluß zu. Eine interessante Verbindung zwischen Noradrenalin und Körperkerntemperatur läßt sich über die ultradiane Rhythmik beider Parameter herstellen. Mehrfach wurde die im REM-Schlafrhythmus und für Ruhe/Aktivitätsphasen gefundene 9o-Minuten Schwinung auch für die Körperkerntemperatur bestätigt (8,47, 57, 58, 6o, 67, 95). Im Plasmanoradrenalinverlauf konnten wir nun eine mittlere Periodik von 86 Minuten nachweisen.

Methoden

Daß wir einen Großteil der Ergebnisse der außerordentlichen Genauigkeit unserer Zeitnahmen zuschreiben, ist bereits erwähnt worden. Was das Temperatur- und Aktivitäts-Meßgerät DE 1o1 angeht, so scheint es für eine zeitlich begrenzte Benutzung, wenn man von der sehr störenden Tatsache absieht, daß es in 512-Sekunden Intervallen mißt, und wenn man es ständig beaufsichtigt - sogar der Hersteller selbst beschreibt "paper-feed problems" (61) - verwendungsfähig.

Zur Messung der Aktivität einer Versuchsperson möchten wir die polygraphische Ableitung nach Rechtschaffen und Kales- zumindest bis auf weiteres - empfehlen. Die zweifellos auftretenden Artefakte erscheinen uns hier besser kalkulierbar. Auch ist das empfindlichere Raster der polygraphischen Ableitung nach Rechtschaffen und Kales im Bereich geringerer Aktivität den Verhältnissen eines Klinikaufenthaltes besser angepasst. Um die polygraphische Ableitung nach Rechtschaffen und Kales mit unseren anderen Untersuchungsparametern korrelieren zu können, mußten wir Mittelwerte über jeweils etwa 3o-Minuten errechnen. Dies geschah in der Weise, daß wir über den betreffenden Zeitraum die Kästchen auf dem Millimeterpapier auszählten, die unter der EEG-Kurve lagen.

Die Schwierigkeiten mit dem DE 1o1 (512-Sekunden Zeitabstände, Zeitunsicherheit durch Fehlfunktion des Gerätes), führten zuerst dazu diesen Mängeln mit dem programmierbaren Rechner Ti 59 auf den Grund zu gehen. In der Folge erwies sich dieser Rechner in Verbindung mit dem Drucker PC 1oo als sehr geeignetes Instrument,die anfallenden Daten zu bearbeiten. Wir hatten die Möglichkeit ein Programm zu entwerfen, das auf unsere Bedürfnisse genau zugeschnitten war. Denn eben die Kompatibilität, die man von Rechenprogrammen im Allgemeinen verlangt, zeigt sich oft in Kompromissen, die man in der Adaptiation seiner Daten an das Programm machen muß. "Spectral" oder "Timesdia" bearbeiten zum Beispiel nur äquidistante Werte.

So erstellten wir für den Ti 59 ein einfaches eigenes Programm, das empirisch den am besten passenden Rhythmus ermittelte. Es versteht sich von selbst, daß es sich hierbei nur um einen Annäherungswert, wenngleich einen unserer Meinung nach ziemlich genauen, handelt. Fest steht, daß nach unseren Untersuchungen eine ultradiane Rhythmik im Plasmanoradrenalin-Verlauf existiert. Welche Form diese Schwinungn hat - im Sinne einer Sinus-Schwingung, Rechteck-Spannung, Kipp-Spannung etc., ist hierbei ungewiß. Wahrscheinlich hat diese Schwingung, wie es bei anderen biologischen Oszillationsprozessen der Fall ist, Sinusförmigen Charakter.

F Z U S A M M E N F A S S U N G

Als wesentliche Ergebnisse können wir festhalten:

- Sechs 24-Stunden Plasmanoradrenalin-Profile von sechs männlichen Probanden, wobei wir zum Versuchszeitpunkt zum ersten Mal für je ein Tagesprofil durchgehende Messungen an je einem Probanden vornahmen, konnten wir vorstellen.

- Es wurde bestätigt, was aufgrund tierexperimenteller Versuche (73) auch für den Menschen vermutet wurde, nämlich daß Plasmanoradrenalin ultradianen Schwankungen unterliegt. Für jeden Probanden wurde ein dominierender Plasmanoradrenalin-Rhythmus errechnet. Im Mittel betrug dieser Rhythmus 86 Minuten.

- Probanden mit hohen mittleren Plasmanoradrenalin-Spiegeln scheinen stärkere Schwankungen im Plasmanoradrenalin-Verlauf aufzuweisen als Probanden mit niedrigerem Plasmanoradrenalin-Spiegel.

- Für die Körperkerntemperatur und die Aktivität können wir die in früheren Arbeiten nachgewiesene circadiane Rhythmik bestätigen. Plasmanoradrenalin zeigte in unseren Untersuchungen kein circadianes Muster.

- Zur statistischen Auswertung der 24-Stunden-Profile haben wir eigene Rechenprogramme zum Ti 59 (mit PC 1oo programmierbarer Taschenrechner mit Druckereinheit) entworfen

und vorgestellt. Die erwähnte Gerätekombination hat sich als sehr nützlich erwiesen.

- Wir konnten das Verfahren der polygraphischen Ableitung von Rechtschaffen und Kales als geeignete Methode der Aktivitätsbestimmung bestätigen.

- Wir erprobten eine Methode, zur Messung der Körperkerntemperatur und der motorischen Aktivität unter Benutzung der elektromechanischen Registriereinheit DE 1o1, von deren weiterer Verwendung im 24-Stunden-Einsatz abgeraten wird, da
  a) alle 512-Sekunden ein Meßwert ausgedruckt wird, was die Auswertung erheblich erschwert,
  b) das Gerät für den mobilen Einsatz am Probanden sowohl zu groß als auch zu reparaturanfällig erscheint.

6 L I T E R A T U R

1. Åkerstedt, T., Fröberg, J. E.:
Interindividual differences in circadian patterns of catecholamine excretion, body temperature, performance, and subjective arousal. Biological Psychology. 4, 277 (1976)

2. Åkerstedt, T., Fröberg, J. E.:
Interindividual constancy in circadian proporties of catecholamine excretion. Chronobiologia. 4, Nr. 2,93 (1977)

3. Allen, D. J., Marley, E.:
Actions of amines on temperature in the chicken. J. Physiol. 183, 61 P (1966)

4. Allen, D., Garg, K. N., Marley, E.:
Mode of action of α-Methylnoradrenaline on temperature and oxygen consumption in young chickens. Brit. J. of Pharmacology 38, Nr. 4, 667 (197o)

5. Aschoff, J.:
Die 24-Stunden Periodik der Maus unter konstanten Umgebungsbedingungen. Naturwiss. 38, 5o6 (1951)

6. Aschoff, J.:
Zeitliche Strukturen biologischer Vorgänge. Nova Acta Leopoldina 21, 147 (1959)

7. Aschoff, J., Wever, R.:
Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber. Naturwisschenschaften. 49, 337 (1962)

8. Aschoff, J., Gerecke, U., Wever, R.:
Phasenbeziehung zwischen den circadianen Perioden der Aktivität und der Kerntemperatur. Pflügers Arch. 295, 173 (1976)

9. Aschoff, J.:
Exogenous and endogenous components in circadian Rhythms. Cold Spring Harbor Quant. Biol. 25, 11 (1960)

10. Aschoff, J.:
Comperative Physiology: Diurnal Rhythms. Ann. Rev. 25 531 (1963)

11. Aschoff, J.:
Circadiane Rhythmen des Menschen. Arzneim. Forsch. 28 (II), Heft 10a (1978)

12. Aschoff, J.:
Circadiane Rhythmen im endocrinen System. Klin. Wschr. 56, 425 (1978)

13. Beck, U., Reinhardt, H., Kendel, K., Schmidt-Kessen, W.:
Temperature and endocrine activity during sleep in man.
Arch. Psyciat. Nervenkr. 222, 245 (1976)

14. Benedict, F. G.:
Studies in body temperature - 1. Influence of the inversion at the daily routine, the temperature of night - workers. Am. J. Physiol. 11, 145 (1904)

15. Benedikt, R., Fillenz, M., Stanford, G., Valero, J.:
Plasmanoradrenaline levels as a measure of Noradrenaline release. Brit. J. Pharmacol. 60, Nr. 2, 287 (1977)

16. Ben-Jonathan, N., Porter, I. C.:
A sensitive radioencymatic assay for dopamine, norepinephrine and epinephrine in plasma and tissue. Endocrinology. 98, 1497 (1976)

17. Berde, Ch.:
Nonmonotonic transients and some mathematical models of circadian rhythms. J. theorel. Biol. 56, 435 (1976)

18. Bligh, J.:
Effects on temperature of monoamines injected into the lateral ventricles of sheep. J. Physiol. 185, 86 P (1966)

19. Borg, K.-O., Johnsson, G., Jodrö, L., Lundborg, P., Rönn, O., Welin-Fogelberg, J.:
Interaction studies between three antidepressant drugs (Zimeldine, Imipramine, Chlorimipramine) and noradrenaline in healthy volunteers and some pharmacokinetics of the drugs studied. Acta pharmacol. et toxicol. 45, 193 (1979)

2o. Bowden, D. M., Kripke, D. F., Wyborney, V. G.:
Ultradian rhythms in waking behavior of rhesus monkeys. Physiology and Behavior. 21, 929 (1978)

21. Brodie, B. B., Kosta, E.:
Role of norepienphrine in autonomic ganglia in regulation of blood pressure. Brest and Moyer: Hypertension, Recent Advances. By Lea and Febiger (1966)

22. Brück, K.:
Temperature regulation and catecholamines. Israel. J. Med. Sci. 12, Nr. 9 (1976)

23. Bühler, H. U.:
Plasmaadrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species. J. of Physiol. 276, 311 (1978)

24. Bünning, E.:
Symptoms, problems and common features of circadian rhythms in plants and animals. In: Circadian rhythmicity. Proc. Int. Symp. Circadian Rhythm, Wageningen (1972)

25. Bünning, E.:
The physiological clock, University Press Ltd, London, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin (1973)

26. Cabanac, M., Hildebrandt, G., Massonnet, B., Strempel, H.:
A study of the nycthermal cycle of behavioural temperature regulation in man. J. Physiol. 257, 275 (1976)

27. Canter, E. van:
Statistical analyses of circadian and ultradian components of 24-h profiles of blood parameters. Chronobiologia 4, Nr. 2 159 (1977)

28. Cooper, K. E., Cranston, W. I., Honour, A. J.:
Effects of intraventricular and intrahypothalamic injection of noradrenaline and 5-HT on body temperature in conscious rabbits. J. Physiol. 181, 852 (1965)

29. Coulombe, P., Dussault, J. H., Walker, P.:
Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 1185 (1977)

30. Cox, B., Lee, T. F.:
Do central Dopamine Receptors have a physiological Role in thermoregulation? Br. J. Pharmac. 61, 83 (1977)

31. Cryer, P.:
Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. Diabetes 25 (1971)

32. Dunleavy, D. L. F., Oswald, I.:
Phenelzine, mood response, and sleep. Arch, gen. Psychiat. 28, 353 (1973)

33. Empson, I.:
Periodicity in body temperature in man. Experientia. 33, Nr. 3 (1976)

34. Eriksson, B. M., Andersson, I., Borg, K.-O., Persson, B. A.:
Determination of adrenaline and noradrenaline in plasma by an isotope derivative method and ion pair liquid chromatographie. Acta Pharm. Suec. 14, 451 (1977)

35. Euler, U. S. von, Hellner-Bjorkmann, S., Orwen, I.:
Diurnal variations in the excretion of free and conjugated noradrenaline and adrenaline in urine from healthy subjects, Acta. Physiol. Scand. (Suppl 33) 118, 1o (1955)

36. Feldberg, W., Myers, R. D.:
A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus. Nature (lord.) 2oo, 1325 (1963)

37. Feldberg, W., Myers, R. D.:
Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. J. Physiol. 173, 226 (1964)

38. Feldberg, W., Mellon, R. F., Lotti, V. J.:
Temperature effects in dogs and monkeys by injections of monoamines and related substances into the third ventricle. J. Physiol 191, 5o1 (1967)

39. Feldberg, W., Mellon, R. F., Myers, R. D.:
Effects on temperature of monoamines injected into the cerebral ventricles of anaesthetized dogs. J. Physiol 136, 416 (1966)

40. Feldberg, W., Lotti, V. J.:
Temperature changes produces in the unaneasthetized rat by monoamines and tranylcypromine injected into the cerebral ventricles. J. Physiol. (Lond.) 191, 35 P (1967)

41. Findlay, J. D., Robertshaw, D.:
The mechanism of body temperature changes induced by intraventricular injections of adrenaline, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the ox (Bos taurus) J. Physiol. 189, 329 (1967)

42. Franko-Morselli, R.:
Increased plasma noradrenaline concetrations in benign essential hypertension. Brit. Med. J., 2, Nr. 6097, 1251 (1977)

43. Fröberg, J. E., Karlsson, C. G., Vevi, L., Lindberg, L.:
Circadian rhythms of catecholamine excretion, shooting range, performance and self-rating fatigue during sleep deprivation. (Biological Physiology. 2, 179 (1974)

44. Fukushima, N., Itoh, S.:
Role of adrenergic receptors in the central thermo-regulatory mechanism of the rat. Jap. J. Physiol 25, 621 (1975)

45. Gale, C. C.:
Neuroendocrine aspects of thermoregulation. Annu. Rev. Physiol. 35, 391 (1973)

46. Giedke, H., Heimann, H.:
Die Temperaturmessung im Gehörgang und im Rektum. Arzneim.-Forsch. 26, Nr. 6 (1976)

47. Globus, G. G., Phoebus, E. C. Humphries, J., Boyd, R., Sharp, R.:
Ultradian rhythms in human telemetered gross motor activity. Aerospace Med. 44, 882 (1973)

48. Hagberg, J. M., Hickson, R. C.:
Disappearance of norepinephrine from the circulation following strenuous exercise. J. of applied Physiol. 47, Nr. 6, 1311 (1979)

49. Halberg, F.:
Relation of 24-hour rhythm in body temperature to lighting conditions and to the adrenal. Fed. Proc. 12, 59 (1953)

50. Halberg, F., Peterson, R. E., Silber, R. H.:
Phase relations of 24-hour periodicities in blood corticosterone, mitoses in cortical adrenal parenchyma and total body activity. Endocrinology 64, 222 (1959)

51. Halberg, F., Tong, Y. L., Johnson E. A.
Circadian system phase an aspect of temporal morphology; Procedure and illustrative examples.In:
The cellular aspects of biorhythms. Symp. Biorhythms, Springer-Verlag, Berlin (1967)

52. Halberg,F.: Chronobiology. Ann. Rev. Physiol 31, 675 (1969)

53. Halberg, F.:
Rhythmicity of fundamental biologic phenomena. Discussion paper. Ann. Ny Acad. Sci. 231, 1o8 (1974)

54. Hellman, L., Nakada, F., Curti, J.:
Cortisol is secreted episodically by normal man. J. Clin. Endocrin. Metab. 3o, 411 (197o)

55. Henane, R., Buguet, A., Roussel, B., Bittel, I.:
Variations in evaporation and body temperatures during sleep in man. J. Appl. Physiol. 42, Nr. 1, 5o (1977)

56. Henry, D. P., Starman, B. J., Johnson, D. G., Williams, R. H.:
A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma. Life sciences 16, 375 (1975)

57. Honma, K. I., Hiroshige, T.:
Endogenous ultradian rhythms in rats exposed to prolonged continuous light. Am J. Physiol. 235, Nr. 5, 25o R (1978)

58. Honma, K. I., Hiroshige, T.:
Simultaneous determination of circadian rhythms of locomotor activity and body temperature in the rat. Jap. J. Physiol. 28, 159 (1978)

59. Horne, J. A., Coyne, J.:
Seasonal changes in the circadian variation of oral temperature during wakefulness. Experientia Physiol. 31, Nr. 11, 1296 (1975)

6o. Johansson, I. E.:
Über das Verhalten der Kohlensäureabgabe und der Körpertemperatur bei möglichst vollständiger Ausschließung der Muskeltätigkeit. Nordiskt. med. Arch. 3o, Nr. 22 (1897)

61. Johnsson, A., Engelmann, W., Klemke, W., Treito, E.:
Free- running human circadian rhythms in Svalbard. Z. Naturforsch. 34c, 47o (1979)

62. Juchmès, J., Bourdon, V.:
Sur la clearance urinaire de la Noradrénaline chez l'homme Arch. Int. de Physiologie et de Biochemie. 84, 3o1 (1976)

63. Kandel, E. R., Spencer, W. A.:
Cellula neurophysiological aproaches in the study of learning. Physiol. Rev., 48, 65 (1963)

64. Kawahara, K., Mika, I. T.:
Circadian rhythm related to the human body temperature - a theoretical study by computer simulation. Computers and biomedical research. 12, 233 (1979)

65. Kinner, M.:
Ultradiane Rhythmen des Plasmanoradrenalin und ihre Beziehung zu den REM-Schlafstadien beim Menschen (1981)

66. Kleitmann, N., Cooperman, N. R., Mullin, F. J.:
Motility and bodytemperature during sleep. Am. J. Physiol. 105, 574 (1933)

67. Kleitmann, N.:
Sleep and wakefulness. The university of Chicago Press (1963)

68. Kopin, I. J., Lake, R. C., Ziegler, M.:
Plasma levels of norepinephrine. Annals of Internal Medicine 88, Nr. 5, 671 (1978)

69. Kramer, B. A.:
Circadian temperature variation and depressive illness. J. of clinical Psychiatry. 39, Nr. 5, 439 (1978)

7o. Kriebel, J.:
Changes in internal phase relationship during isolation, in Scheving L. E., Halber, F., Pauly, J. E. (eds.): Chronobiology. Stuttgart, Georg Thieme Publ, 1974, p. 451

71. Lake, C. R., Ziegler, M. G., Coleman, M. D., Kopin, I. J.:
Age - adjusted plasma norepinephrine levels are similar in normotensive and hypertensive subjects. The New England J. of Medicine, 296, Nr. 4, 208 (1977)

72. Leddy, S.:
Sleep and phase shifting of biological rhythms. Int. J. Nurs. Stud. 14, 137 (1977)

73. Levin, B. E., Goldstein, A., Nathelson, V. H.:
Ultradian rhythm of plasma noradrenaline in rhesus monkeys. Nature 272, Nr. 5649, 164 (1978)

74. Levin, B. E., Rappaport, M., Natelson, B. H.:
Ultradian variations of plasma noradrenaline in humans. Life sciences, 25, 621 (1979)

75. Lew, G. M.:
Circadian rhythms in blood pressure and norepinephrine in genetically hypertensive and normotensive rats. Gen. Pharmac. 7, 35 (1976)

76. Lovett Doust, J. W.:
An Ultradian periodic servo-system of thermoregulation in man. J. interdiscipl. Cycle. Res., 1o, Nr. 2, 95 (1979)

77. Manshardt, I., Wurtman, R. J.:
Daily rhythm in the noradrenaline content of rat hypothalamus. Nature 217, 574 (1968)

78. Morgan, R., Cheadle, A. J.:
Circadian body temperature in chronic schizophrenia. Brit. J. Psychiat. 129, 35o (1976)

79. Myers, R. D., Yaksh, T. L.:
Feeding and temperature responses in the unrestrained rat after injections of cholinergic and aminergic substances into the cerebral ventricles. Physiol. & Behav. 3, 917 (1968)

. Myers, R. D., Yaksh, T. L.:
Control of body temperature in the unanaesthetized monkey by cholinergic and aminergic systems in the Hypothalamus. J. Physiol. 2o2, 483, (1969)

81. Orr, W. C., Hoffman, H. J., Hegge, F. W.:
Ultradian rhythms in attended performance. Aerospace Med. 45, 995 (1974)

82. Pedersen, E. B., Christensen, N. J.:
Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double - isotope derivative techniques. Acta. Med. Scand. 198 373 (1975)

83. Philo, R., Pudden, P. K., Reiter, R. J.:
A comparsion of the circadian rhythms and concentrations of serotonin and norepinephrine in the telencephalon of four rodent species. Comp. Biochem. Physiol. 576, 127 (1977)

84. Pittendrigh, C. S.:
Circadian rhythms and the circadian organisation of living systems. Cold spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25, 159 (196o)

5. Prinz, P. N., Halter, J., Benedetti, C., Raskind, M.:
Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: relation to rapid eye movement and slow wave sleep. J. of clinical endocrinology and metabolism. 49, Nr. 2, 3oo (1979)

36. Quay, W. B.:
Regional and circadian differences in cerebral cortical serotonin concentrations. Life Sciences. 4, 397 (1965)

37. Quiriam, J. F., Koperski, D. M., Oliva, R. A., Resnik, R.:
Source book for programmable calculatores. Ed. by Texas instruments incorp. (1978)

88. Rechtschaffen, A., Kales, A.:
A manual of standardizing terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Publ. Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. (1968)

89. Rheinberg, A., Lagoguey, M., Cesselin, F., Touton, Y., Legrand, J.-C., Delassalle, A., Antreassian, J., Lagoguey, A.:
Circadian and circannual rhythms in plasma hormones and other variables of five healthy joung human males. Acta Endocrinologica. 88, 417 (1978)

90. Reis, J. D., Rifkin, M., Corvelli, A.:
Effects of morphine on cat brain norepinephrine in regions with daily monoamine rhythms. Europ. J. of pharmacology 3, Nr. 1, 149 (1969)

91. Sarafoff, M., Davis, L., Rüther, E.:
Clozapine induced increase of human plasma norepinephrine. J. Neuronal Transmission. 46, 175 (1979)

92. Saüerbier, I., Meiersbach:
Circadian variation of catecholamines in human blood. Hormone and metabolic research. 9, Nr. 6, 529 (1977)

93. Schulz, H., Dirlich, G., Zulley, J.:
Untersuchungen zur Stabilität ultradianer Rhythmen beim Menschen. Arzneim. Forsch. 62, Nr. 6 1o55 (1976)

94. Sohle, M. J., Hussain, M. M.:
A simple specific radioenzymatic assay of the simultaneous measurement of picogram quantities of norepinephrine, epinephrine and dopamine in plasma and tissues. Biochemical medicine. 18, 3o1 (1977)

95. Stephan, F. K., Nunez, A. A.:
Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. Behavioural Biology. 2o, 1 (1977)

96. Strumwasser, F.:
The demonstration and manipulation of a circadian rhythm in a single neuron. In J. Aschoff (Ed.), Circadian Clocks, 442, Amsterdam, North-Holland Publishing Co. (1965)

97. Tanche, M.:
The adrenal gland and thermoregulation. Israel J. Med. Sci. 12, Nr. 9 (1976)

98. Thurton, M. E., Deegan, T.:
Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. Clin. Chim. Acta 55, 389 (1974)

99. Thorbjörn, B., Åkerstedt, T., Levi, L.:
Circadian rhythms in the secretion of cortisol, Adrenaline and Noradrenaline. Clinical Investigation. 8, Nr. 2, 57 (1978)

100. Veale, W. L., Wishaw, J. Q.:
Body temperature responses at different ambient temperatures following injections of prostaglandin E_1 and noradrenaline into the brain. Pharmacology Biochemistry and Behaviour, 4,113 (1976)

101. Wessler, R., Rubin, M., Sollberger, A.:
Circadian rhythm of activity and sleep-wakefulness in elderly institutionalized persons. J. interdiscipl. cycle Res. 7, Nr. 4, 333 (1976)

102. Ziegler, M. G., Lake, C. R., Kopin, I. J.:
Plasmanoradrenaline increases with age. Nature 261, 333, (1976)

103. Ziegler, M. G., Lake, C. R., Wood, J. H., Ebert, M. H.:
Circadian rhythm in cerebrospinalfluid noradrenaline of man and monkey. Nature, 264, 656 (1976)

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 22. o1. 1953 als Sohn des Zahnarztes Helmut Hirschfeld und seiner Ehefrau Anna in Neubiberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1959 bis 1963 trat ich in das neusprachliche Gymnasium in Hohenschwangau ein. Von 1971 bis 1973 besuchte das Luitpold-Gymnasium in München und legte dort 1973 das Zeugnis der Reife ab.

Von 1973 bis 1975 war ich in einem zahntechnischem Laboratorium beschäftigt.

Im Sommer 1975 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians-Universität auf. Die zahnärztliche naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1975/76 ab, die zahnärztliche Vorprüfung im Sommer 1977. Ab Januar 1978 begann ich mit dem experimentellen Teil der Dissertationsarbeit. 198o legte ich das Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde ab.

1979 ehelichte ich die pharmazeutisch-technische-Assistentin Ursula Brenner.